

Duplicate

Leiden

Leiden Medical Library

ENCEPHALITIS POST
VACCINATIONEM,
ALLERGIE EN HUID

A. RIJPPERDA WIERDSMA

Leiden 1932

ENCEPHALITIS POST VACCINATIONEM,
ALLERGIE EN HUID.

ENCEPHALITIS POST VACCINATIONEM, ALLERGIE EN HUID

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN
DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEES-
KUNDE AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE
LEIDEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR-
MAGNIFICUS DR. J. J. BLANKSMA, HOOG-
LERAAR IN DE FACULTEIT VAN WIS- EN
NATUURKUNDE, VOOR DE FACULTEIT
VAN GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 17 JUNI 1932,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

ARNOLD RIJPPERDA WIERDSMA

GEBOREN TE NIJMEGEN.

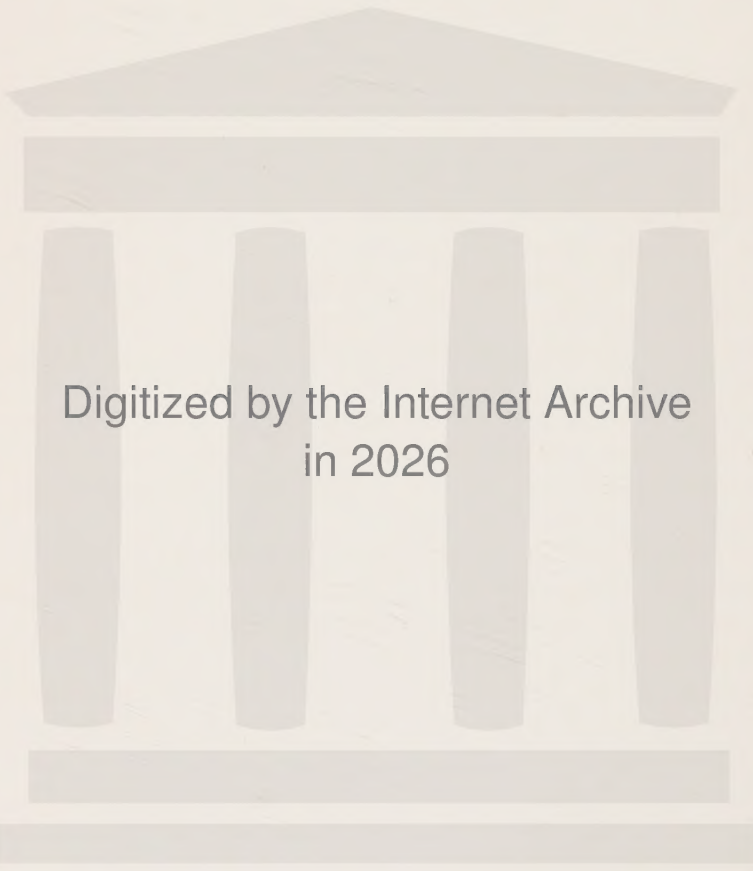


N.V. DRUKKERIJ EN UITGEVERIJ VAN DE ERVEN J. J. TIJL
ZWOLLE

Aan de nagedachtenis van mijn Vader.

Aan mijn Moeder.

Aan mijn Vrouw.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Bij het voltooien van dit proefschrift betuig ik U, Hoogleraren van de Mediese en Philosophiese Faculteit van de Leidse Universiteit, mijn grote dankbaarheid voor het van U ontvangen onderwijs.

In de eerste plaats ben ik U, Hooggeleerde G o r t e r, zeer veel dank verschuldigd voor het feit, dat gij mijn promotor hebt willen zijn en voor de wijze, waarop gij mij bij de bewerking van dit proefschrift hebt gesteund. Uw belangstelling en aanmoediging en niet minder Uw critiek dank ik het voor een zeer belangrijk deel, dat het mij mogelijk is geweest, mijn werk te voltooien. Bovendien echter zijn de hier uitgesproken ideeën tot in onderdelen van U afkomstig. De tijd, dat ik onder Uw leiding heb gewerkt, is voor mij buitengewoon vruchtbaar geweest.

Ook U, Hooggeleerde B o k, ben ik zeer dankbaar voor de vriendelijke wijze, waarop gij Uw grote ervaring steeds hebt beschikbaar gesteld bij het beoordelen van de hersenpraeparaten.

U, Hooggeleerde K u e n e n, dank ik hartelik voor de vriendelijke belangstelling, die ik in persoonlijke aangelegenheden steeds van U mocht ondervinden. Ik beschouw deze belangstelling als een groot voorrecht.

Zeergeleerde V a n N e d e r v e e n, U ben ik erkentelik voor Uw medewerking en Uw voorlichting betreffende vaccinatie-vraagstukken.

Zeergeleerde B o e r, aan onze alleraangenaamste samenwerking onder één dak in de Boerhaavestraat behoud ik een biezonder prettige herinnering.

Mevrouw B i c k e r C a a r t e n - S t i g t e r, Uw toegewijde hulp en de moeite, die gij hebt genomen om mijn vaak niet geringe wensen te vervullen, waarbij geen inspanning U teveel was, herdenk ik met grote dankbaarheid.

De periode van mijn opleiding, begonnen na mijn vertrek uit Leiden, is nog niet afgesloten. Niettemin wil ik hier dank

brengen aan het Bestuur van het Wilhelmina-Ziekenhuis te Nijmegen, dat mij in staat stelde en nog stelt om mij clinies te bekwamen. Wat ik daarbij verschuldigd ben aan U, Zeergeleerde L y c k l a m a à N i j e h o l t e n S i e g e n b e e k v a n H e u k e l o m, is moeilijk in enkele woorden weer te geven. Ik wil daartoe geen poging wagen, doch volstaan met het uitspreken van mijn diepgevoelde dankbaarheid en de hoop, dat gij ook zonder vele woorden zult begrijpen, hoezeer Uw vriendschappelijke omgang en het vele, dat ik op het Ziekenhuis dagelijks van U leer, door mij wordt op prijs gesteld.

Tevens spreek ik hier mijn grote waardering uit voor de prettige geest, die in dit milieu heerst, een geest, aan het totstandkomen waarvan alle zusters aandeel hebben, maar die wel in zeer biezondere mate te danken is aan de afgetreden en de tegenwoordige directrice, freule R e t h a a n M a c a r é en zuster d e J o n g h. Een woord van grote erkentelijkheid jegens hen beiden mag hier niet ontbreken.

Tenslotte mijn dank aan allen, die mij bij het bewerken van dit proefschrift op enigerlei wijze behulpzaam zijn geweest. Ik kan hen niet allen bij name noemen; een uitzondering zij nog slechts gemaakt voor A r i e S c h o u t e n e n G e r r i t v a n T u y l, die ik wil danken voor hun krachtige hulp bij de proeven.

INLEIDING ¹⁾.

Het is niet het doel van dit proefschrift, een beschouwing te geven over de verschillende theorieën, die ter verklaring van het optreden van hersenontsteking na koepokinenting zijn opgesteld.

Ten eerste is dit elders reeds meermalen op voortreffelijke wijze geschied (Doerr, Doerr en Berger, Knöpfelmacher, Flexner, Rapport Encephalitis-Commissie).

Ten tweede zou de critiese bespreking van die theorieën — nog afgezien van de vraag of hiervoor een dissertatie wel de aangewezen plaats zou zijn — zulk een buitengewoon moeilijke arbeid zijn en zo enorm veel feitenkennis vereisen, dat schrijver dezes volmondig erkent, dat hij hiervoor zou terugdeinzen.

Ten slotte is hij bij de studie van dit vraagstuk tot de overtuiging gekomen, dat de kansen, dat een dergelijke bespreking ons nader zou brengen tot zijn oplossing, gering zijn. Ook hier zijn de gegevens, waarmee iedere theorie rekening dient te houden, talrijk en moeilijk te verenigen. De ene theorie slaagt erin, op ongedwongen wijze een deel ervan te verklaren, waarbij een andere in gewrongen aandoende constructies vervalt; maar een ander deel blijft over, dat nu juist weer door deze theorie niet op aanvaardbare wijze kan worden verklaard. Voor allen is iets te zeggen, naar gelang van het standpunt, waarop men zich stelt; maar geen is in staat, alle standpunten op ongedwongen wijze te combineren.

Te verwachten is m.i., dat het nog zeer lang zal duren, voor

¹⁾ De in dit proefschrift beschreven proeven zijn genomen met steun van de Encephalitis-Commissie uit de Gezondheidsraad. Ik wil hier uiting geven aan mijn dankbaarheid voor deze steun, en aan mijn waardering voor het ruime standpunt van de Commissie, die geen middel onbeproefd heeft willen laten om het vraagstuk tot een oplossing te brengen. Het onlangs verschenen zeer uitvoerige Rapport toont duidelijk aan, hoeveel werk er ook in Nederland op dit gebied is verricht; zij het ook, helaas, tot nu toe met weinig positief resultaat.

een helder licht het vraagstuk der encephalitis post vaccinationem beschijnt. Teneinde dit tijdstip zoveel mogelijk te bespoedigen — de wenselijkheid hiervan, ook uit een oogpunt van betrouwbaarheid en zelfvertrouwen bij ons geneeskundig werk, behoeft hier niet te worden toegelicht — lijkt mij voorlopig de aanbevelenswaardigste weg de volgende:

Men kieze een der theorieën uit — welke, doet minder terzake — en trachte deze op de een of andere manier aan de praktijk te toetsen. Dus een experimenteel onderzoek naar de waarde van een der theorieën. De grote moeilijkheid ligt hierbij natuurlijk in het vinden van een bevredigende methode van proefneming.

In dit proefschrift wordt verslag gegeven van een poging, om op experimentele wijze en door vergelijking met andere verschijnselen uit de ziektekunde een bevestiging te verkrijgen van een tweetal hypothesen, die zich voor een dergelijk onderzoek biezonder goed lenen. Deze hypothesen luiden:

I. *De encephalitis post vaccinationem zou het gevolg kunnen zijn van een reactie van bepaalde individuen die **allergies** zijn tegenover het **kalverhuidbestanddeel** van de koepokstof.*

II. *De aandoening zou te wijten kunnen zijn aan een **intoxicatie** door de afbraakproducten van de zieke **huid** van het entstof leverende kalf.*

Beide hypothesen vestigen de aandacht op een bepaald bestanddeel van de koepokstof, n.l. de *kalverhuid* en de afbraakproducten daarvan. Bij de strijd over de rol van de entstof in de aetiologie van de encephalitis na inenting is dit bestanddeel nagenoeg steeds op de achtergrond getreden tegenover het *vaccinevirus*.¹⁾ Waar men nu nog zo weinig gevorderd is in het ophelderen van het ontstaan van de complicatie, was het aanlokkelijk, eens te proberen of geen succes te bereiken viel met het in het licht stellen van de rol van de andere, tot nu toe vrijwel algemeen verwaarloosde component: *de kalverhuid*.

Het is doelmatig, de beide boven genoemde hypothesen ieder in een afzonderlik deel van dit proefschrift te behandelen. Hieronder volgt de indeling, met vermelding van de vragen, die ik in elk hoofdstuk heb trachten te beantwoorden.

¹⁾ De enige mij bekende uitzondering zij hier uitdrukkelijk vermeld: Cramer (zie pag. 10 vgg.)

DEEL I.

De encephalitis post vaccinationem als verschijnsel van allergie tegenover kalverhuid:

Inleiding; mogelijke bezwaren tegen en voordelen van de „allergiese theorie”; litteratuur erover; critiek.

HOOFDSTUK I.

Pag. 13—21.

De nephritis bij roodvonk als voorbeeld van een „allergiese” complicatie.

Is deze nephritis als een zodanige te beschouwen?

HOOFDSTUK II.

Pag. 22—30.

Proeven met allergies gemaakte caviae.

Is het mogelijk, encephalitis te verwekken door caviae, die voor kalverserum of koepokstof allergies zijn, daarmee te reinjiciëren? Eigen proeven.

Voorkomen van „spontane” encephalitis bij proefdieren.

HOOFDSTUK III.

Pag. 31—37.

De huidreactie op vaccinatie en de werking van serum op koepokstof.

Bevat het bloedserum van individuen, die op de inenting krachtig reageren, een stof, die de werkzaamheid van vaccine verhoogt? Eigen proeven. Litteratuur hierover.

DEEL II.

De encephalitis post vaccinationem als verschijnsel van intoxicatie door afbraakproducten van de kalverhuid.

HOOFDSTUK IV.

Pag. 38—55.

Encephalitis na brandwonden.

Berusten de bij huidverbranding optredende verschijnselen op vergiftiging door afbraakproducten van de huid?

Circuleert hierbij een toxiese stof in het bloed?

Zijn er neurologiese verschijnselen, met name encephalitis, bij waargenomen? Enkele eigen proeven.

HOOFDSTUK V.

Pag. 56—76.

Onderzoek naar toxiese stoffen in het bloed van lijders aan encephalitis post vaccinationem.

Circuleert er bij deze aandoening een toxiese stof in het bloed, evenals bij brandwonden?

Eigen proeven; afwijkingen bij contrôledieren; verband tussen ondergane bewerkingen en hersenafwijkingen: mogelijkheid van „spontane” encephalitis en van intoxicatie door serum-inspuiting; schadelijke gevolgen van seruminspuiting bij de mens (neurologiese afwijkingen).

HOOFDSTUK VI.

Pag. 77—87.

Encephalitis na en huidverschijnselen bij infectieziekten.

Zijn huidveranderingen voor het tot stand komen van de post-infectieuze encephalitiden noodzakelijk?

Zijn deze encephalitiden met de encephalitis post vaccinationem te vergelijken?

Samenvatting.

DEEL I.

De Encephalitis post vaccinationem als verschijnsel van allergie tegenover kalverhuid.

De koepokstof, die voor de inenting dient, wordt verkregen door de geschoren buikhuid van een kalf te scarificeren en in te wrijven met koepokstof van een vorige oogst, vervolgens na enige dagen de eruptie, die zich onder invloed van de inenting gevormd heeft, met de scherpe lepel af te krabben en het zo verkregen afschrapsel fijn te malen en te vermengen met glycerine. Het is dan ook niets anders dan een suspensie van deeltjes van dit afschrapsel in glycerine, waaraan het vaccinevirus gebonden is. De deeltjes van deze suspensie zijn vrij grof; men kan ze, b.v. door centrifugeren, gemakkelijk doen bezinken. Behalve het vaccinevirus bevat de koepokstof dus een component „kalverhuid”. En wel niet een afschrapsel van een *normale* kalverhuid, maar van een *geïrriteerde*. Of men de drager van deze geïrriteerde huid nog „gezond” wil noemen, of reeds „ziek”, is een kwestie van appreciatie. Tussen gezond en ziek bestaan echter overgangen, en eenzelfde prikkel kan bij geringe intensiteit geen, bij grote intensiteit heftige ziekmakende eigenschappen bezitten. Zo zou het ook kunnen afhangen van de intensiteit van de vaccinatieprikkel, of het entstof leverende kalf als „gezond” of als „ziek” beschouwd moet worden. M.a.w. de neiging van de laatste tijd, om de vaccine steeds virulenter te maken en de opbrengst per entkalf steeds hoger op te drijven (Gorter en van Nederveen, Gins), zou zeer goed tot resultaat kunnen hebben een verandering van de toestand van de kalveren en tevens van hun huid, van welke laatste bestanddelen in de vaccine overgaan.

Ik vermeld de *mogelijkheid* van een verandering van de entstof door wijziging van de techniek der bereiding alleen, omdat hierin een antwoord ligt voor de theoretiese critici, die de te

bespreken proeven a priori voor waardeloos zouden willen verklaren op grond van de volgende redenering: de „allergiese theorie” van de encephalitis post vaccinationem kan in 't geheel niet au sérieux genomen worden; immers indien er al individuen mochten bestaan, die tegenover koepokstof allergies zijn, waarom hebben deze dan niet sinds J e n n e r met encephalitis gereageerd? Waarom is de encephalitis dan een verschijnsel van de laatste tijden, of, om ons zeer voorzichtig uit te drukken, waarom kwam deze aandoening in elk geval de laatste tijden zo onvergelijkelijk veel meer voor, dan vroeger? Ons antwoord zou dus luiden: omdat de vaccine in de laatste jaren in eigenschappen is veranderd en we dus de toestand van nu niet gelijk mogen stellen aan die van vijftig jaar geleden.

Nog een ander mogelijk bezwaar van deze theoretici zij hier genoemd: indien dan de vaccine veranderd is, waarom reageert dan op inenting met dezelfde koepokstof de een wel, de ander niet met encephalitis? Moesten wij dan niet eerder een dergelijke reactie verwachten bij alle ermee ingeënten, althans bij de grote meerderheid? Neen, antwoorden wij; want onze werkhypothese is juist, dat de encephalitis een allergies verschijnsel is, en dat deze vorm van allergie niet bij iedereen voorkomt, ook niet bij de meeste individuen, doch slechts bij enkelen.

Tegenover deze mogelijke bezwaren staan verschillende omstandigheden, die het onderzoeken van de vraag, of de encephalitis post vaccinationem te beschouwen zou zijn als een allergies verschijnsel, aanlokkelijk maken. Ik noem hier deze, dat een der opvallendste verschijnselen van de aandoening is de in de overgrote meerderheid der gevallen waargenomen *standvastige incubatietijd van 10—13 dagen*. Het zal niemand vreemd voorkomen, hierbij aan allergie (noemen wij bijvoorbeeld de serumziekte) te denken. Voorts is nog een voordeel, dat deze opvatting betrekkelijk gemakkelijk aan de praktijk te toetsen is. Men kan immers caviae allergies maken tegenover kalverhuid of daarmee verwante stoffen en vervolgens nagaan, of zij na toediening van koepokstof encephalitis krijgen; verder kan men in het bloed van patiënten met een heftige reactie op de inenting zoeken naar een stof, die de werkzaamheid van koepokstof verhoogt. Vóór ik verslag uitbreng van mijn in deze richting genomen proeven, wil ik echter bespreken, wat over de theorie, dat de encephalitis post vaccinationem een ver-

schijnsel zou zijn van *allergie* tegenover de entstof, in de literatuur te vinden is.

E. Glanzmann heeft in 1927 in een publicatie, getiteld „Die nervösen Komplikationen der Varizellen, Variola und Vakzine”, adhaesie betuigd aan de door Levaditi geschapen ziektegroep der „ectodermoses neurotropes”, omvattende vaccine, de herpes-encephalitisgroep, lyssa en poliomyelitis. Hij uit als „neuen zusammenfassenden Gedanken” het denkbeeld, dat men altans bij een deel van de cerebrale complicaties van varicellae, variola en vaccine in zekere zin te doen zou hebben met *locale anaphylactiese processen in het centrale zenuwstelsel*. Voor deze opvatting voert hij de volgende argumenten aan:

I. De constante reactietijd van 10—15 dagen, die volgens de ervaring in het algemeen overeenkomt met de tijd, die nodig is voor sensibilisatie. Het „zweite Kranksein” begint bij varicellae gewoonlijk tussen de 5de en de 15de dag. Bij variola komt dit, hoewel minder constant, ook ongeveer uit; de cerebrale complicaties van de vaccine-infectie treden in de grote meerderheid der gevallen op de 10de—11de dag na de inenting op.

II. De uitsluitend haardvormige laesies in het centrale zenuwstelsel. Deze verklaart hij door het reageren van het antigeen met de aan cellen gebonden antilichamen.

III. De snelle vernietiging van ziekteverwekkers bij de anaphylactiese reactie (Sahlj). Hierdoor verklaart hij het negatieve resultaat van het onderzoek naar vaccinevirus in de ziektehaarden.

IV. Een anaphylactiese reactie in het zenuwstelsel veronderstelt natuurlijk, dat het antigeen aldaar in contact komt met de gesensibiliseerde cellen. Men mag nu op grond van dierproeven aannemen, dat ook bij de normaal verlopende vaccinatie bij de mens vaccinevirus in geringe hoeveelheid met het bloed in het centrale zenuwstelsel binnendringt, zonder dat hierop enige reactie tot stand komt. Treft het virus nu echter het zenuwstelsel van een individu, waarbij dit orgaanstelsel bijzonder gemakkelijk gesensibiliseerd kan worden, dan kunnen door deze overgevoeligheid reeds zeer geringe hoeveelheden van het virus tot heftige, zelfs dodelijke reacties aanleiding geven.

V. Het eigenaardige tijdelike en plaatselijke voorkomen van de encephalitis post vaccinationem. Deze treedt niet gelijkmatig verdeeld over alle entingen op. De opeengehoopte, vooral de familiale, gevallen wijzen op een biezondere dispositie van de getroffen individuen. Deze eigenaardige verdeling van het optreden der nerveuze complicaties van varicellae, variola en vaccine herinnert aan het gelijksoortige gedrag van idiosyncrasieën.

In ieder geval, zegt de schrijver, moet niet uitsluitend gezocht worden naar een biezondere „neurotropie” van de lymfhe, doch tevens gelet worden op de eigenaardige wijze van reageren van de betrokken individuen, die op een idiosyncrasie lijkt. Als men de zaak zo beschouwt, zouden de nerveuze complicaties van de vaccine te vergelijken zijn met de onaangename incidenten bij de serumtherapie.

Het feit, zo besluit G l a n z m a n n, dat de nerveuze complicaties bij varicellae, variola en vaccine zozeer op elkaar lijken, terwijl voorts deze complicaties, altans bij varicellae en vaccine, optreden na een vrij standvastige reactietijd van 5—15 dagen na het begin van de oorspronkelijke ziekte, noopt ons tot de conclusie, dat er toch wel meer dan toevallige overeenkomst tussen deze drie aandoeningen moet bestaan. Hij meent, dat aan het bestaan van een gedeeltelijke gekruiste immuniteit tussen varicellen en vaccine in enkele gevallen niet valt te twifelen; dit op grond van het bij driemaal achtereen uitgevoerde enting niet „opkomen” van pokken bij kinderen, die leden aan typiese varicellae.

Teneinde de critiese bespreking van G l a n z m a n n's theorie systematies in te delen, zal ik hem punt voor punt volgen.

I. De „normierte Inkubationszeit” is een van de weinige punten van houvast bij de encephalitis-theorie. Zoals ik boven reeds opmerkte, is dit inderdaad een van de voornaamste redenen, om aan allergie te denken. Daarin kunnen wij dus met G l a n z m a n n meegaan. Als een „bewijs” voor deze theorie is het feit natuurlijk niet te beschouwen; wij zien er echter een aanwijzing in.

II. De uitsluitend haardvormige laesies zeggen m.i. niets. Alle mogelijke noxen kunnen in verschillende organen haardvormige afwijkingen teweegbrengen; dat dit speciaal in de

richting van een allergie-proces zou wijzen, is allerm minst aan nemelik.

III. Het negatieve resultaat van het onderzoek naar vaccine-virus in de hersenen is toch moeilijk als argument te gebruiken voor de opvatting, dat dat virus aldaar een pathogene werking *heeft* uitgeoefend. Waarschijnlijk bedoelt de schrijver, dat dit niet *tegen* zijn theorie *behoeft* te pleiten. Dit kan men laten gelden.

Intussen kon dit punt beter onbesproken blijven, daar, zoals G l a n z m a n n zelf in een noot opmerkt, latere onderzoekers (o.a. T u r n b u l l en M c. I n t o s h) wel degelijk in sommige gevallen het virus konden aantonen.

IV. Dat ook bij de zonder complicaties verlopende vaccinatie het virus in het bloed en daarmee ook in de hersenen komt, is inderdaad op grond van de resultaten van vele onderzoekers (o.a. O h t a w a r a; H e r z b e r g - K r e m m e r en H e r z b e r g; O l i t s k y en L o n g; G i l d e m e i s t e r en H i l g e r s; E c k s t e i n, H e r z b e r g en H e r z b e r g - K r e m m e r; G i n s) zeer aannemelik. Dat hiermee iets ten gunste van de „allergiese theorie” gezegd is, kan ik echter niet inzien. Het virus zou b.v. even goed ter plaatse een aldaar latent aanwezig ander virus kunnen activeren.

V. Hetzelfde geldt ongeveer van het eigenaardige plaatselijke en tijdelijke voorkomen van de aandoening (een zeer ingewikkeld vraagstuk! Men zie de bespreking in het Rapport van de Encephalitis-Commissie). De opeengehoopte gevallen, vooral de familiare, zouden inderdaad zeer goed kunnen wijzen op een bijzondere dispositie; evengoed echter op een plaatselijk aanwezig zijn van een latent ander virus.

Tenslotte de parallel met de encephalitis bij *varicellen* en *variola*. De laatste gaat, wat de „incubatietijd” betreft, niet erg mooi op; dit erkent G l a n z m a n n zelf. Voor de varicellen is de overeenkomst groter; ook de „gekruste immuniteit” zou m.i. inderdaad op een overeenkomst kunnen wijzen.

Van de door G l a n z m a n n voor de „allergiese theorie” aangevoerde argumenten blijft dus feitelijk alleen bestaan de „normierte Inkubationszeit”. Tenslotte zij opgemerkt, dat het gebruiken van de term „anaphylaxie” in dit verband m.i. ongeoorloofd is; van een *herhaalde* toediening en een *paauze* tussen beide malen is immers geen sprake.

In de Nederlandse litteratuur vindt men de encephalitis post vaccinationem als allergies verschijnsel beschouwd door C r a m e r (1928), die er een *eiwit-toxicose* of *abacterieel shockverschijnsel* in meent te moeten zien.

Op grond van proeven van D o l d, die na intraveneuze inspuiting bij caviae van met glasparels geschud caviaserum bij een gedeelte van zijn proefdieren verschijnselen waarnam, welke op die bij anaphylactiese shock geleken, en welke hij toeschreef aan in het serum gevormde toxinen, acht hij het mogelijk, dat dergelijke „Schütteltoxine” ook gevormd worden bij de bereiding van de koepokstof; A l d e r s h o f f vermeldt n.l., dat voor het bereiden van de neurovaccine de konijnehersenen krachtig en langdurig met glycerinewater worden geschud. Hier moet echter terstond worden opgemerkt, dat dit voor vele andere vaccines, die evengoed aanleiding tot encephalitis hebben gegeven, *niet* geldt; de redenering verliest hiermee alle geldigheid. Ook andere proeven van D o l d, waarin caviaserum, dat 6—10 dagen bij 37° in Petrischalen gestaan had, in sommige gevallen toxies bleek („Lagerungstoxine”), zijn m.i. niet van toepassing; het is toch niet gebruikelijk, koepokstof dagen lang in Petrischalen te laten staan. Tenslotte is het m.i. nog zeer de vraag, of eigenschappen van caviaserum zonder meer mogen worden toegeschreven aan koepokstof.

Een belangrijk argument is ook voor C r a m e r natuurlijk de *incubatietyd*. Ik sprak hierover reeds meermalen en kan dit punt dus tans laten rusten.

Uitvoerig houdt de schrijver zich bezig met de verklaring van het optreden van de anaphylactiese shock, waarbij hij de door Franse schrijvers naar voren gebrachte flocculatiehypothese aanvaardbaar vindt. Geheel in het midden latende, wat van dit verschijnsel de oorzaak zou kunnen zijn, moet ik hier wederom opmerken, dat het mij ongeoorloofd voorkomt, dit verschijnsel met de encephalitis post vaccinationem aetiologies op één lijn te stellen; bij de encephalitis post vaccinationem immers hebben wij niet te doen met anaphylaxie, daar er geen sprake is van na een pauze *herhaalde* toediening van een antigeen. Bovendien kan een uitvlokking in het serum bij intraveneuze injectie grote betekenis hebben, zonder dat daarom bij intracutane toediening hetzelfde het geval

behoeft te zijn. De vergelijking gaat dus wel erg mank.

De overige argumenten, die C r a m e r voor zijn zienswijze aanvoert, als: het sporadiese voorkomen bij slechts enkele individuen, het peracute optreden, het onstandvastige koortsverloop, de restitutio ad integrum als de dood niet betrekkelijk snel intreedt, zijn m.i. allerm minst bewijzend voor de opvatting, dat de encephalitis post vaccinationem een allergies verschijnsel zou zijn, al laten zij zich met die opvatting ook goed overeenbrengen. Ook hier blijft dus slechts de „normierte Inkubationszeit” over.

De schrijvers, die de hier besproken theorie critiseren, zijn niet talrijk. F l e x n e r oppert twee bezwaren: de relatieve zeldzaamheid van de complicatie en het niet voorkomen vóór 1922, hoewel toen ongeveer net zo ingeënt werd. Over deze punten heb ik in de inleiding tot dit deel gesproken, zodat ik hier volstaan kan met daarnaar te verwijzen. K n ö p f e l m a c h e r vraagt: indien wij met een allergies verschijnsel te maken hebben, waarom komt dan de aandoening zo zelden voor bij *variola* en na *revaccinatie*, twee toestanden, waarbij toch zeker van allergie gesproken moet worden? Ik zou willen antwoorden, dat indien dat laatste al het geval is, men dan toch slechts bedoelt allergie tegenover het *vaccinevirus*, niet tegenover de hier bedoelde *kalverhuidcomponent* van de entstof. Waarom hiertegenover in deze beide gevallen allergie zou moeten bestaan, kan ik niet inzien.

D o e r r e n B e r g e r vestigen de aandacht op het onjuiste van de vergelijking met anaphylaxie, waarop ik reeds gewezen heb; hoogstens, zeggen zij, zou men kunnen vergelijken met de vermoedelijke pathogenese van de serumziekte. Voorts blijven volgens deze schrijvers de zeldzaamheid en de locale ophoping der gevallen ook in het licht van deze theorie raadselachtig, vooral als men bedenkt, dat de generalisatie van het virus, altans in het bloed, constant optreedt, evenals de vorming van antilichamen, zodat dus de beide componenten van de als pathogeen beschouwde antigeen-antilichaam-reactie bij *elke* vaccine-infectie in het centrale zenuwstelsel aanwezig zouden moeten zijn. Hierin hebben zij m.i. volkomen gelijk, met die beperking, dat ook het hier gezegde alleen geldt voor het *vaccinevirus* en de antilichamen daartegen, niet voor het *kalverhuidbestanddeel*. Van de verbreiding van dit laatste en van de

antilichamen hiertegen weten wij niets. Niettemin staat vast, dat de beide genoemde feiten inderdaad raadselachtig blijven; waarom in enkele gevallen de bedoelde allergie optreedt en waarom soms enige van die gevallen in plaatselijke opeenhoping voorkomen, verklaart de „allergiese theorie” inderdaad niet, al kan men zich denken, dat zulk een allergie b.v. bij verschillende leden van een familie zou worden aangetroffen.

Het zeer vage begrip der „Parallergie” van Keller en de daarop door Doerr geleverde critiek komen nog ter sprake bij de behandeling van de andere postinfectieuze encephalitiden (hoofdstuk VI); daar hieraan geen argumenten voor of tegen het beschouwen van de encephalitis post vaccinationem als allergies phaenomeen zijn te ontleenen, laat ik het hier verder buiten beschouwing.

Zo komen wij dus tot de slotsom, dat de litteratuur geen afdoende bezwaren tegen de hier besproken theorie bevat, doch ook geen doorslaande argumenten ervóór; het krachtigste is nog de standvastige incubatietijd.

Wij hebben ons tans ver genoeg begeven in het drijfzand van de encephalitis-theorie en richten ons nu naar vastere bodem: *de toetsing van de „allergiese theorie” aan de praktijk*. Wij zullen zien, of deze ons verder brengt dan de theoretiese beschouwingen.

Aan het verslag over onze proeven dienaangaande laten wij echter nog voorafgaan de bespreking van een verschijnsel uit de ziektekunde, waarin wij volgens deze opvatting mogelijkerwijze een parallel zouden mogen zien met de encephalitis post vaccinationem.

HOOFDSTUK I.

De nephritis bij roodvonk als voorbeeld van een „allergiese” complicatie.

Beschouwen wij de encephalitis post vaccinationem als een „allergiese” complicatie van de koepokinenting, dan zoeken wij daarbij vanzelf steun in de vorm van dergelijke complicaties *bij andere infecties*. Wij zien dus uit naar een infectieziekte, die in een aantal gevallen gecompliceerd wordt door een orgaan-aandoening, welke van het begin van de infectie wordt gescheiden door een „vrij interval”. Als zodanig komt in aanmerking de *roodvonk*, waarbij de *nierontsteking*, indien zij zich voordoet, immers ook pas na zulk een „vrij interval” aan den dag treedt.

Eigenaardig is, dat het materiaal voor deze beschouwing van de roodvonk, dat in hoofdzaak terug gaat op v o n P i r q u e t en S c h i c k, in de laatste tijd weer belangrijk is aangevuld. Wij zullen hierop nader moeten ingaan.

De Amerikanen D u v a l en H i b b a r d menen erin geslaagd te zijn, bij konijnen *glomerulonephritis te verwekken* met op bepaalde wijze behandelde roodvonk-streptococcen. Volgens hen ondervinden de dieren van inspuiting van gesuspendeerde coccen en filtraat van coccenculturen niet de minste nadelige gevolgen. Zij kozen nu een andere methodiek, hierin bestaande, dat zij een aantal konijnen tegenover deze streptococcen immuniseerden door hun met tussenpozen van een halve week stijgende doses ervan toe te dienen; vervolgens gingen zij na of de dieren het phaenomeen van P f e i f f e r vertoonden, dus in de buik gebrachte coccen oplosten.

Was dit het geval, dan werd ongeveer een maand na de laatste inspuiting een hoeveelheid streptococcen-suspensie intraperitoneaal ingespoten. Doodden zij nu na 2—3 uur de dieren, dan bleek de inhoud van het peritoneum geen coccen te bevatten en steriel te zijn; zij noemden deze vloeistof „ly-

saat" en vonden, dat het in hoge mate pathogeen was voor konijnen, die na toediening ervan ernstige vergiftigingsverschijnselen toonden en gewoonlijk stierven; bij de sectie bleek bij de meeste dieren een *haemorrhagiese nephritis* te bestaan. Nog gevoeliger voor het „lysaat" waren jonge honden; ook deze stierven meest toxies, terwijl het nier-onderzoek afwijkingen aan de glomeruli aan de dag bracht.

Kort samengevat is hun conclusie dus, *dat roodvonkstreptococcen-culturen en hun filtraten voor konijnen niet pathogeen zijn, doch wel hun endotoxinen, te verkrijgen via de buikholte van geïmmuniseerde konijnen (phaenomeen van Pfeiffer); dat deze endotoxinen (bevat in het „lysaat" der coccen) bij inspuiting toxiese verschijnselen teweegbrengen en nierafwijkingen veroorzaken, analoog aan die van de roodvonknephritis van de mens.*

In een zeer goed gedocumenteerde dissertatie heeft B o r s t o.m. de experimenten van D u v a l en H i b b a r d besproken, gecritiseerd en verslag uitgebracht van eigen contrôleproeven. Zijn critiek geldt allereerst de histologische diagnose: „glomerulonephritis", waarmee hij zich, in overeenstemming met H e r x h e i m e r, niet kan verenigen. Echter ook de resultaten van zijn contrôleproeven verschilden aanmerkelijk van die van D u v a l en H i b b a r d, hoewel hij zich zeer veel moeite gaf om de omstandigheden, waaronder hij werkte, zoveel mogelijk met de hunne te doen overeenstemmen, met D u v a l correspondeerde, streptococcenstammen van hem ontving enz. Hij vond nu, *dat de onderzochte streptococcenstammen wel degelijk pathogeen waren voor konijnen (sepsis, endocarditis), zelfs in veel sterkere mate dan voor honden; voorts, dat de immunisatie van konijnen door herhaalde injectie slechts bij uitzondering lukte; tenslotte, dat in die uitzonderingsgevallen het „lysaat" uit de buikholte voor jonge honden niet pathogeen was en geen glomerulonephritis bij hen vermocht te verwekken!*

Gelukkig zijn die resultaten van het onderzoek van D u v a l en H i b b a r d, die door B o r s t wel bevestigd konden worden, voor ons betoog van meer belang. De schrijvers hebben n.l. nog een andere uitkomst bereikt, die zij blijkbaar niet belangrijk genoeg achtten, om in hun „Summary" te vermelden, maar die voor ons juist van zeer veel gewicht is. Weliswaar zijn in het algemeen, zo zeggen zij (l.c. pag. 577), roodvonkstreptococcen-culturen en hun filtraten voor konijnen niet patho-

geen; *herhaalt* men echter de injectie verscheidene malen (met het oogmerk, de dieren te immuniseren), dan kan een volgende inspuiting van een grote dosis toxiese verschijnselen veroorzaken. Of op deze wijze ook nephritis kan worden verwekt, vond ik bij hen niet vermeld; het lag ook niet in de lijn van deze onderzoekingen van D u v a l en H i b b a r d, wier belangstelling zich immers geheel richtte op het *lysaat* en de daarmee te verkrijgen resultaten. B o r s t verkreeg echter door dergelijke herhaalde inspuitingen, eerst met gedode, daarna met levende streptococcen, wel degelijk in vele gevallen glomerulonephritis. Men voelt reeds, welke kant wij nu uitgaan. D u v a l en H i b b a r d geven als het ware zelf een vingerwijzing in deze richting, als zij de oorzaak bespreken van het vermelde feit, dat een dosis streptococcen, die bij een onbehandeld dier geen verschijnselen teweegbrengt, op met streptococcen voorbehandelde, *gesensibiliseerde*, dieren toxies kan werken. Zij zeggen dan n.l., dat deze oorzaak gelegen is in de vorming van een specifiek bacteriolysine door de voorafgaande injecties; dus een *antilichaam*, dat bij het opnieuw inspuiten van het antigeen (de streptococcen) pathogeen kan worden.

Deze gedachtengang, evenals b.v. die van V o l h a r d, die in 1918 schreef, dat de diffuse nephritis in 't algemeen en die bij roodvonk in 't bijzonder *later* plegen op te treden dan de haardvormige, in een tijd, dat zich reeds immunisatoriese processen gaan afspelen, grijpt, zonder het te vermelden, direct terug op de opvatting van de nephritis als *allergiese complicatie*, zoals die in het begin van deze eeuw reeds is gegeven door v o n P i r q u e t in 1910 (zie later) en door S c h i c k in 1907. S c h i c k beperkte zich hierbij in hoofdzaak tot het geven van feiten, waaruit v o n P i r q u e t de theoretiese conclusies trok. Het materiaal van S c h i c k is zo groot (1692 roodvonkgevallen!), de bewerking ervan zo zorgvuldig en het resultaat zo belangrijk, dat het de moeite waard is, het meer in bijzonderheden na te gaan.

S c h i c k vraagt zich af, wat de oorzaak kan zijn van het „vrije interval” tussen het begin van de roodvonk en dat van de nephritis. De sleutel tot de verklaring vindt hij hierin, dat de *nier* niet het enige orgaan is, dat bij het z.g. „zweite Kranksein” bij roodvonk aangedaan kan worden. Dit kan n.l. ook

het geval zijn met de *halslymphklieren*, en wel òf tegelijk met nephritis, òf zonder deze; voorts kunnen optreden *koorts* zonder verdere afwijkingen, *endocarditis*, *rheumatische aandoeningen* en *recidiven* (en angina scarlatinosa). Wat de halslymphklieren betreft, schrijft Schick (l.c. pag. 141):

„Es ist bekannt, dass die Halslymphdrüsen während des Scharlachs sehr häufig entzündliche Veränderungen durchmachen, die scheinbar regellos in verschiedenen Phasen der Erkrankung eintreten. Die Regellosigkeit verschwindet und macht im Gegenteile einer Gesetzmässigkeit Platz, wenn man bei grösserem Materiale auf den Eintritt der Drüsenaffektionen genau achtet und die Zeitverhältnisse ihres Eintrittes mit denen der Nephritis vergleicht.

„Das Resultat dieses Vergleiches lautet, dass Lymphadenitis postscarlatinosa und Nephritis dasselbe Eintrittsgesetz befolgen.

„Der berühmte 21. Tag ist bei näherer Betrachtung nicht der einzige, an dem eine Nierenentzündung eintreten kann.

„*Nephritis und Lymphadenitis postscarlatinosa treten nicht vor dem 12. Krankheitsstage, spätestens in der 6. Woche auf. Das Maximum der Erkrankungen fällt auf die 3. und 4. Woche*”.

Inderdaad vindt Schick van 68 gevallen van lymphadenitis, die in 2 jaar in de Weense kinderkliniek voorkwamen, 59 in de 3de en 4de week; bij 33 gevallen van nephritis in ruim 5 jaar 25 in deze weken. Wat de overige verschijnselen van het „zweite Kranksein” betreft, zij naar onderstaande tabel verwezen.

	1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e	10e	Samen
	week na het begin van de roodvonk.									
Lymphadenitis	—	2	37	22	6	1	—	—	—	68
Nephritis	—	2	18	7	3	3	—	—	—	33
Febris Postscarlatinosa —	1	20	9	2	1	—	—	—	—	33
Recidiven	—	1	3	6	2	1	—	—	—	13
Totaal		6	78	44	13	6	—	—	—	147

De frequentie van al deze verschijnselen toont dus een duidelijk maximum voor de 3de en 4de week.

Natuurlik is nu de cardinale vraag: waarom bestaat deze voorkeur voor de 3de en 4de week, en waarin ligt de oorzaak van het „vrije interval” tussen het begin van de roodvonk en dat van het „zweite Kranksein”?

S c h i c k stelt zich de zaak als volgt voor. De verwekkers van de „naziekten” van de roodvonk dringen van het primaire affect uit in het lichaam binnen en worden na enige tijd in hun ontwikkeling geremd. Aan het einde van de tweede week begint een periode, waarin het deze verwekkers, hetzij door een vermindering van het weerstandsvermogen, hetzij door een overgevoeligheid van het organisme, mogelijk wordt, zich in de verschillende organen, waarin zij zich te dien tijde bevinden, weer te gaan vermenigvuldigen en hun schadelijke werking uit te gaan oefenen, zij het langs toxiese of langs infectieuze weg; een *periode van specifieke dispositie* voor „naziekten” dus, die tot ongeveer de 7de week duurt. Deze specifieke dispositie is het sterkst in de 3de en 4de week, na die tijd treedt een afname in.

Als analogieën van zulk een specifieke overgevoeligheid na een juist doorgemaakte roodvonkinfectie noemt S c h i c k vooreerst de *typhus abdominalis*, waarbij de recidiven eveneens het talrijkst zouden zijn in de 3de en 4de week (hij citeert hierbij C u r s c h m a n n). Vervolgens de *serumziekte*, waarover twee jaar voor zijn onderhavige publicatie de bekende monographie van v o n P i r q u e t en S c h i c k verscheen. Weliswaar zijn hier de verhoudingen enigszins anders, daar de „verwekker” hier een dode stof is, die zich niet kan vermenigvuldigen; maar niettemin is er een duidelijke parallel: er bestaat n.l. bij de serumziekte eveneens een periode, beginnende ongeveer 10—14 dagen na de eerste inspuiting en een maand of twee durende, van *specifieke overgevoeligheid* tegen het serum, dat voor die eerste inspuiting heeft gediend.

Deze overgevoeligheid openbaart zich bij hernieuwde injectie van het serum, zelfs in kleine doses, waarbij verschijnselen van serumziekte *terstond* en *in hevige mate* optreden, terwijl zij buiten deze periode pas na een incubatietijd van 8—12 dagen beginnen.

Men ziet, S c h i c k houdt de zaak zeer huiselijk en haalt er in het geheel geen geleerde termen of theorieën bij. Hierin toont hij zich een waardig medewerker van de vader van het allergie-begrip, v o n P i r q u e t, die, hoe fraai de woorden, die hij nu eenmaal gebruiken moet, ook mogen klinken, toch altijd in zijn schrijftrant iets nuchters en huiselijks houdt, om zo te zeggen met beide benen op de grond blijft staan, welke grond voor hem is de onwankelbare steenrots der kliniese waarneming.

Willen wij S c h i c k zijn onthouding van speculatieve theorieën dus allerminst verwijten, toch is het jammer, dat hij zijn opvatting van de roodvonk-naziekten niet wat directer bij de algemene theorie van v o n P i r q u e t heeft laten aansluiten door het gebruik van enkele termen, die ons het gevoel geven, in vertrouwd milieu te zijn.

Deze aanvulling, waardoor waarnemingen en theorie van S c h i c k dus als het ware tot een afzonderlik hoofdstuk: „Roodvonk” van de leer der allergie worden gemaakt, vindt men op de laatste bladzijden van v o n P i r q u e t's reeds genoemde publicatie van 1910. Hij beschouwt het proces als volgt: na de infectie gaan de verwekkers woekeren, terwijl tegelijkertijd een *primair werkend toxine* wordt afgegeven, dat de algemene verschijnselen van de roodvonk te voorschijn roept. De incubatietijd berust hier op het langzaam bereiken van de drempelwaarde der cliniese manifestatie. Het einde van deze *primaire ziekte* is te wijten aan de vorming van antilichamen, die de toxinen neutraliseren. *In het begin van de derde week verschijnt echter een tweede soort antilichamen, de erginen* (het „vrije interval” is dus de tijd, nodig voor de vorming van deze erginen!). Zijn nu na het ophouden der verschijnselen nog ziekteverwekkers ergens in het lichaam, b.v. in de lymphklieren, achtergebleven, zoals dat b.v. bij tuberculose met zekerheid is aangetoond, en ontledigt zich nu zo'n lymphklier in de bloedstroom, dan zullen de primaire toxinen geen effect hebben, daar zij terstond door de antilichamen geneutraliseerd worden, maar de micro-organismen zullen stuiten op de *erginen*, die met hen een *secundair toxies lichaam* vormen. Dit bewerkt al naar de localisatie de verschillende vormen van „naziekten” bij roodvonk, speciaal de nephritis.

Men zal nu wellicht tegenwerpen: het is voor v o n P i r q u e t makkelijk genoeg, om voor elke werking, die hij verklaren wil, een apart soort antilichamen in het leven te roepen; maar heeft dat alles andere dan speculatieve waarde? *Bestaan* er werkelijk antilichamen bij roodvonk? Ook op andere punten van de allergie-leer wordt wel naar het aantonen van antilichamen verlangd, als bewijs, dat er werkelijk grond voor bestaat, het onderhavige verschijnsel als „allergies” te bestempelen. Op het gebied van de roodvonk is door velen, o.a. door v o n P i r q u e t zelf, naar antilichamen gezocht, vooral naar aggluti-

ninen tegen streptococcen en naar complementbindende antilichamen hiertegen, meestal met weinig succes.¹⁾

In 1928 berichtten Friedemann en Deicher over proeven, genomen met het doel, *bactericide* antilichamen in het serum van roodvonkreconvalescenten aan te tonen. Zij gingen na, of dit serum in staat was, muizen van de dood door inspuiting van streptococcenculturen te redden. Zij onderzochten 93 sera en konden hierin bactericide eigenschappen aantonen van de 4de — 5de week af; vóórdien slechts in enkele gevallen. Hierna werden 13 sera van patiënten met beginnende roodvonknephritis onderzocht, alle uit de 3de week; deze bleken een zeer sterke beschermende werking tegen streptococcen te hebben, anders gezegd, *buitengewoon veel rijker aan bactericide antilichamen* te zijn, dan de sera uit de 3de, of zelfs uit enige andere week tussen de eerste en de zevende, van roodvonkpatiënten, die *geen* nephritis kregen.

Mij dunkt, v o n P i r q u e t zou voldoening gehad hebben van deze experimentele steun voor zijn 18 jaar te voren opgestelde theorie!

Het bovenstaande samenvattend, meen ik te mogen besluiten, dat:

het gewoonlik voorkomen van de roodvonknephritis in de derde en vierde week van de ziekte, na een vrij interval, ten tijde dat antilichamen kunnen zijn gevormd;

ten tijde dat ook andere organen bij voorkeur worden aangedaan („zweites Kranksein”) en recidiven optreden;

het maximale optreden van complementbindende antilichamen in de vierde week van de roodvonk;

de vervroegde aantoonbaarheid van bactericide antilichamen bij beginnende roodvonknephritis;

de mogelijkheid om bij konijnen nephritis te verwekken door *herhaalde* inspuiting met streptococcen, terwijl eenzelfde dosis, incens ingespoten, geen verschijnselen teweegbrengt,

de conclusie wettigen, dat *de roodvonknephritis als „allergiese” complicatie van de roodvonk te beschouwen is.*

Hoewel het natuurlijk niet geoorloofd is, de verhouding van nephritis en roodvonk gelijk te stellen aan die van encephalitis

¹⁾ Men zie echter over deze laatste de onlangs verschenen dissertatie van Coppens, die deze antilichamen wel degelijk kon aantonen, met een maximum voor de vierde week!

en vaccine-infectie, geeft het hier verkregen inzicht ons toch een aanmoediging om na te gaan, wat met het beschouwen van de encephalitis post vaccinationem als „allergiese complicatie” te bereiken valt.

Litteratuur Inleiding en Hoofdstuk I.

- H. Aldershoff, Het vraagstuk der „zuivere” pokkenentstof in verband met encephalitis postvaccinalis, Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 71, 1927, pag. 1202.
- J. G. Borst, Over experimenteele diffuse glomerulonephritis, Proefschrift Amsterdam, 1929.
- Ph. A. Coppens, Komplement-Bindingsreacties met Streptococcen, Proefschrift Amsterdam, 1931.
- C. D. Cramer, De verwikkeling na koepokinenting als allergisch ziektebeeld, Geneeskundige Gids 6, 1928, pag. 69, 849 en 877.
- C. D. Cramer, Abacterieele Chocverschijnselen, Geneeskundige Bladen, 23, 1923, pag. 25.
- R. Doerr, Die nichteitrigen Encephalitiden im Kindesalter, Monatschrift für Kinderheilkunde 44, 1929, pag. 149.
- R. Doerr en E. Berger, Herpes, Zoster und Encephalitis (mit Einschluss der Encephalitis Postvaccinalis), Handbuch der pathogenen Mikroorganismen van Kolle en Wassermann, 3. Auflage, 1930, VIII, pag. 1415.
- H. Dold, Ueber die Entstehung anaphylatoxin-artiger (serotoxin-artiger) Eigenschaften im Serum durch Schütteln (Schüttel-Serotoxin) und durch längere Lagerung (Lagerungs-Serotoxin). Klinische Wochenschrift 5, 1926, pag. 1281 en 1472.
- Ch. W. Duval en R. J. Hibbard, Experimental Glomerulonephritis induced in Rabbits with the Endotoxic Principle of Streptococcus Scarlatinae, Journal of Experimental Medicine 44, 1926, pag. 567.
- A. Eckstein, K. Herzberg en Herzberg—Kremmer, Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Vakzinations-Encephalitis, Deutsche Medizinische Wochenschrift 56, 1930, pag. 264.
- Encephalitis-Commissie, Algemeen Samenvattend Rapport van de, Uitgegeven door den Voorzitter van den Gezondheidsraad, April 1932.
- S. Flexner, Pathology of Epidemic and Postvaccinal Encephalitis, Journal of the American Medical Association 92, 1929, pag. 2190.
- U. Friedemann en H. Deicher, Weitere klinische und experimentelle Untersuchungen über den Scharlach (Die Pathogenese der Scharlachnephritis), Zeitschrift für klinische Medizin 108, 1928, pag. 737.
- U. Friedemann, Das Scharlachproblem, Klinische Wochenschrift 7, 1928, pag. 2325 en 2277, en ibidem, 8, 1929, pag. 390.
- E. Gildemeister und P. Hilgers, Ueber den Nachweis von Vakzinevirus im Liquor und im Urin kutan geimpfter Kaninchen, Deutsche Medizinische Wochenschrift 56, 1930, pag. 312.
- H. A. Gins, Impfschäden (Sammelreferat), Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, 24, 1930, pag. 145.
- E. Glanzmann, Die nervösen Komplikationen der Varizellen, Variola und Vakzine, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 57, 1927, pag. 145.
- E. Gorter en H. J. van Nederveen, Over onze koepokinenting, Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde, VI, 1927, pag. 1746 vgg.

- Herzberg—Kremmer en Herzberg, Centralblatt für Bakteriologie (Orig.), 115, 1930, pag. 271. Referaat: Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde, 74, 1930, pag. 1898.
- Keller, Nervenarzt 1928, pag. 729. Geciteerd naar Doerr en Berger.
- W. Knöpfelmacher, Encephalitis Postvaccinatoria, Wiener Klinische Wochenschrift 43, 1930, pag. 97.
- C. Levaditi, S. Nicolau en V. Sanchis Bayarri, L'étiologie de l'encéphalopathie post-vaccinale, Presse médicale 35, 1927, pag. 161.
- T. Ohtawara, Experimental Studies on the Process of Vaccinal Immunity; Especially on the Invasion of the Cutan Inserted Vaccine Virus into the Blood Circulation, Scientific Reports of the Governmental Institute of Infectious Diseases, Tokyo, I, 1922, pag. 203, Referaat: Zentralblatt für Hygiene, 6, pag. 445.
- S. P. H. Olitsky & P. H. Long, Isolation by Cataphoresis of Virus from Vaccinia-recovered Rabbits, Science 69, 1929, pag. 170.
- C. von Pirquet, Allergie, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 5, 1910, pag. 459.
- B. Schick, Die Nachkrankheiten des Scharlachs, Jahrbuch für Kinderheilkunde, 65 (Ergänzungsheft), 1907, pag. 132.
- H. M. Turnbull en J. Mc. Intosh, Encephalo-Myelitis Following Vaccination, British Journal of Experimental Pathology, 7, 1926, pag. 181.
- F. Volhard, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (Brightsche Krankheit), Handbuch der inneren Medizin van Mohr en Staehelin, III, 2, 1918, pag. 1529.
-

HOOFDSTUK II.

Proeven met allergies gemaakte caviae.¹⁾

Zoals in de inleiding is uiteengezet, is de hypothese, die wij bezig zijn te behandelen, deze, dat de encephalitis post vaccinationem het gevolg zou zijn van een *allergie* van bepaalde individuen tegenover het kalverhuidbestanddeel van de koepokstof. Dit hoofdstuk behandelt de proeven, met betrekking tot die hypothese genomen.

De vraag, die wij met deze proeven hebben getracht te beantwoorden, luidt: *is het mogelijk, encephalitis te verwekken door caviae, die voor kalverserum of koepokstof allergies zijn, daarmee te reinjiciëren?*

Het zou het meest voor de hand gelegen hebben, de dieren allergies te maken door het toedienen van *kalverhuid*. Inderdaad hebben wij dit enkele malen geprobeerd, echter zonder langs deze weg hersenafwijkingen te verkrijgen; deze methode is echter buitengewoon bewerkelijk. Men moet hiertoe een kalf op de tafel vastbinden, de buikhuid scheren, de volgende dag deze bewerking herhalen en het geschoren huidveld scarificeren zonder hierbij een entstof te gebruiken (eventueel kan men glycerine nemen), en enige dagen later het entveld met de scherpe lepel afkrabben, na het dier wederom vastgebonden te hebben. Het grootste bezwaar is gelegen in de zeer kleine opbrengst, die men op deze wijze verkrijgt. De zonder gebruik van koepokstof gescarificeerde huid reageert met geringe „traumatiese” korstjes, veel geringer in volume dan de overvloedige vaccine-eruptie.

Wij hebben de pogingen, om op deze wijze de allergie tot stand te brengen, hierom opgegeven, en zijn ertoe overgegaan,

¹⁾ De hier en in hoofdstuk V vermelde hersenafwijkingen zijn geconstateerd door prof. Bok, wie ik hier voor zijn moeite nogmaals dank zeg. Ook aan Dr. A. Querido gevoel ik mij verplicht voor het door hem verrichte onderzoek van vele hersenen.

de dieren voor te behandelen met andere van het kalf afkomstige stoffen, en wel *kalverserum* en *koepokstof*.

A. Techniek.

Met deze stoffen spoten wij de caviae herhaaldelijk in en wel verschillende dieren een verschillend aantal malen.

Ook de plaats van inspuiting varieerden wij: het *onderhuidse weefsel*, de *peritoneaalholte*, de *vena jugularis* of het *hersenenparenchym*.

Ik meen hier direct te mogen verklaren, dat de laatste weg, dus de intracerebrale injectie, ons voor ons doel zeer weinig geschikt is gebleken. Ten eerste is de ingreep eigenlijk te ernstig om zonder narcose te worden uitgevoerd, terwijl onder narcose opereren de techniek lastiger maakt, af en toe gevallen van narcosedood geeft en — het ernstigste bezwaar! — misschien hersenafwijkingen geeft, die geheel of gedeeltelijk aan de werking van het narcoticum moeten worden toegeschreven. Ten tweede is een bijzondere inrichting nodig, die het doorschieten van de boor in de hersenen belet, daar anders grote verwoestingen worden aangericht en kans bestaat op mors subita. Maar wat het belangrijkste is: het microscopische beeld van de meeste hersenen, waarin een injectie heeft plaats gehad, is onduidelijk en vertroebeld, zoowel door de directe gevolgen van de intracerebrale inspuiting, als door de indirecte. Vooreerst krijgt men in zodanig behandelde hersenen een vrij groot steekkanaal (men bedenke, dat ook een kleine injectienaald in verhouding tot de hersenen van een cavia groot is!), en is het soms in een coupe moeilijk te zien, of een bepaalde lacune een kunstproduct is, bij het snijden ontstaan, ofwel een deel van het steekkanaal. Vindt men nu in de wand van deze lacune afwijkingen, dan kan het zijn, dat dit een — weinig betekende — reactie is op het trauma van de prik, of, dat het wel degelijk een „haard” is midden in het parenchym, die door de kunstmatige scheur is getroffen. Nog moeilijker wordt het, als men belandt in de laag vlak onder het diepste punt van het steekkanaal; hier ziet men in het geheel geen lumen, wordt dus niet gewaarschuwd, dat een bepaalde afwijking „traumaties” van oorsprong kan zijn. Wat de indirecte gevolgen van een inspuiting in de hersenen betreft, gewoonlijk ziet men hierna een meer of minder hevige meningitis, die ook al weer vertroebelend op het beeld kan werken.

Deze methode, door Besredka warm aanbevolen bij het nemen van proeven over anaphylaxie, moge daar grote waarde hebben (wat overigens weinigen met Besredka eens zijn), wanneer men de hersenen van de behandelde dieren histologies wil onderzoeken, dient zij verworpen te worden.

De intraveneuze injectie, die bij proeven over anaphylaxie verreweg het meest gebruikelijk is, heeft deze bezwaren niet. Technies is deze methode echter lang niet gemakkelijk.

Als Doerr zegt: „die Technik wird heute von jeder geschulten Laborantin beherrscht, so dass eine detaillierte Beschreibung überflüssig

erscheint", dan kan ik alleen mijn oprechte bewondering uitspreken voor de Fingerfertigkeit der Zwitserse „Laborantinnen". Ik altans heb er zeer grote moeite mee gehad. Het vinden van de vena jugularis externa (niet de interna, deze ligt te diep en is moeilijk te bereiken) is weliswaar makkelijk, als men de richting van de huidsnee maar kiest zoals Besson die aangeeft (van de angulus mandibulae tot het midden van de verbindingslijn schouder-bovenkant manubrium sterni). Maar als men de vena ziet, begint de moeilijkheid pas. Geheel vrij praepareren is verkeerd, want dan rolt de vena weg als men haar wil aanprikken; in het geheel niet vrij praepareren is eveneens verkeerd, daar men dan niet nauwkeurig weet wanneer precies men het vat aanprijkt. Het beste bevond ik: de vena in situ laten, maar de bovenkant vrij maken. Dan kan men met een pincet aan de zijkant het vat fixeren, en het rolt niet weg. Nu komt het moeilijkste: het inbrengen van de naald. Kiest men hiervoor een gewone dunne Recordnaald (no. 17, kort afgeslepen bek!), dan is het, behalve bij zeer grote dieren, nodig, dat een helper cardiaal-waarts het vat stuwt, b.v. door druk met een sonde erop; anders zwelt het niet voldoende op. Prijkt men nu de vena aan, dan treedt meestal terstond een abundante bloeding op, waardoor men niets meer ziet en bovendien het vat samenvalt. Wel had ik soms succes met nog dunnere naaldjes, maar wil men b.v. koepokstof inspuiten, dan verstoppert de hierin aanwezige partikeltjes het lumen van de naald en mislukt de poging totaal. Dit alles moge begrijpelijk maken, dat ik meermalen heb gearzeld, wanneer b.v. een gesensibiliseerde cavia geen overtuigende shockverschijnselen toonde, te noteren, dat de inspuiting met zekerheid in de vena was geschied.

Naar aanleiding van deze moeilijkheden hebben wij enige van onze caviae naar Prof. D o e r r in Bazél gestuurd, die zo vriendelijk was, ze met kalverserum in te spuiten en ons berichtte, dat alle dieren bij de reinjectie typiese verschijnselen van anaphylactiese shock te zien gaven. Het zou dus voor de hand liggen, aan te nemen, dat mijn mislukkingen uitsluitend aan mijn gebrekkige techniek te wijten waren (wat ongetwijfeld voor een deel van de proeven het geval zal zijn geweest), ware het niet, dat ik enkele malen volkomen overtuigd was, bij de tweede injectie het gehele volumen intraveneus te hebben ingespoten, terwijl toch de dodelike anaphylactiese shock uitbleef (hoewel de dieren soms wel verschijnselen toonden, zoals die bij de geprotraheerde anaphylactiese shock beschreven worden). Slechts enkele malen verkreeg ik een peracute, letale shock. Dit laatste was natuurlijk niet het directe doel van de proeven; het was slechts een contrôle, om zekerheid te hebben, dat de op een bepaalde wijze voorbehandelde dieren inderdaad allergies (i.c. anaphylacties) tegenover kalverserum waren.

Wat de bloeding betreft, deze was nooit alarmerend, d.w.z. enkele agraves maakten er steeds snel een einde aan.

B. Resultaten van de proeven.

I. *Inspuiting met koepokstof subcutaan, herhaaldelik.*

Van 11 dieren, die vijfmaal met tussenpozen van 3—5 dagen subcutaan met 0,1—0,2 cc. koepokstof 1 : 5 werden ingespoten, werd bij een, die 6 weken na de laatste injectie spontaan stierf, een meningo-encephalitis purulenta gevonden.

II. *Inspuiting met kalverserum subcutaan, herhaaldelik; reïnjectie met kalverserum intraveneus.*

26 caviae werden aldus behandeld. De onderhuids toegediende dosis bedroeg 0,1—0,2 cc. serum 1 : 5; deze werd 2—5 maal gegeven, met een pauze tussen de eerste en tweede injectie van ongeveer 3 weken, tussen de volgende van 3—5 dagen. De reïnjectie met 0,5 cc. onverdund kalverserum vond plaats 2—3 weken na de laatste subcutane inspuiting. Bij een van deze dieren werd een lichte infiltratie van de pia met polynucleaire en rondkernige cellen gevonden; twee anderen toonden respectievelijk lichte chorioiditis en meningitis (rondkernigen en enkele polynucleairen).

III. *Inspuiting met kalverserum subcutaan, reïnjectie met kalverserum intracerebraal,*

Bij 3 dieren, onderhuids ingespoten met 0,1 cc. kalverserum 1 : 10 en 14 dagen (één 3 maanden) later intracerebraal gereïnjiciëerd met 0,1 cc. koepokstof 1 : 5 of onverdund, werden geen duidelijke hersenafwijkingen gevonden.

IV. *Inspuiting met kalverserum subcutaan, reïnjectie met kalverserum intraveneus.*

Van 6 caviae, subcutaan ingespoten met 0,05—0,5 cc. kalverserum 1 : 5 en 2 weken—3 maanden later intraveneus gereïnjiciëerd met 0,05—0,5 cc. kalverserum, werd bij één lichte chorioiditis gevonden. Dit dier had 3 dagen na de intraveneuze injectie bovendien nog 0,02 cc. kalverserum subcutaan gehad, en was 2 maanden later spontaan gestorven.

V. *Inspuiting met kalverserum intracerebraal, reïnjectie met kalverserum intracerebraal.*

Van 3 dieren, waarbij het kalverserum op deze wijze was toegediend in doses van 0,1 cc. 1 : 5, met een tussenpoos van 3 maanden, werd bij één een locale necrose gevonden met secundaire woekering van het gliaweefsel ter plaatse; in het centrum enkele plasmacellen.

VI. *Inspuiting met kalverserum subcutaan, reinjectie met koepokstof intracerebraal.*

Op deze wijze behandelden wij 31 caviae. De dosis van het serum bedroeg 0,1—0,2 cc. 1 : 5, die van de koepokstof eveneens, het interval 3 weken tot 3 maanden. Tweemaal werden duidelijke afwijkingen gezien, bestaande uit gliawoekering en kleine gliahaardjes om ventrikel en bloedvaten, en plasma-cellen in de plexus chorioideus en perivasculaire.

VII. *Inspuiting met koepokstof intracerebraal, reinjectie met koepokstof subcutaan.*

Drie aldus behandelde dieren toonden geen hersenafwijkingen. De dosis bedroeg 0,1 cc. 1 : 5, het interval 12 dagen.

VIII. *Inspuiting met koepokstof subcutaan, reinjectie met kalverserum intraveneus, later herhaaldelijk met koepokstof subcutaan.*

De beide op deze wijze behandelde dieren ontvingen eerst 0,1 cc. koepokstof 1 : 5 onderhuids, 3 weken later 0,5 cc. onverdund kalverserum intraveneus, en daarna nog viermaal 0,1—0,2 cc. koepokstof 1 : 5 onderhuids, met tussenpozen van 3—4 dagen. Een van hen kreeg drie weken na de laatste injectie bovendien nog 0,5 cc. koepokstof intraveneus. Hersenafwijkingen werden niet gevonden.

IX. *Inspuiting met koepokstof subcutaan, herhaaldelijk; reinjectie met koepokstof intraveneus.*

Twee caviae werden vijfmaal onderhuids ingespoten met 0,1—0,2 cc. koepokstof 1 : 5, met tussenpozen van 3—5 dagen; twee weken na de laatste injectie kregen zij 0,2—0,3 cc. onverdunde koepokstof intraveneus. De reactie was gering; na 8 dagen werden de dieren gedood. Bij het ene werden geen hersenafwijkingen gevonden, bij het andere chorioiditis, ependymitis, thrombosevorming en matige diffuse infiltratie in de pia.

Alvorens de gevonden afwijkingen aan een bespreking te onderwerpen, moeten wij nagaan, wat de contrôleproeven hebben opgeleverd.

C. Resultaten van de contrôleproeven.

Ter contrôle van de bereikte resultaten gingen wij na, of in de hersenen van caviae, die *niet* herhaaldelijk, doch *slechts éénmaal* met kalverserum of koepokstof waren behandeld, en

waarbij dus van sensibilisatie voor deze stoffen geen sprake was, ook afwijkingen te vinden waren.

Ook spotten wij enige dieren physiologische zoutoplossing in, om het effect van de bewerking op zichzelf op de hersenen na te gaan, terwijl tenslotte nog enkele dieren uitsluitend aan een aethernarcose werden onderworpen, teneinde ons zekerheid te verschaffen omtrent de vraag, of de in vele proeven door ons toegepaste narcose zonder invloed was op de gevonden hersenafwijkingen.

Hier volgt een overzicht van de uitslagen van deze contrôle-proeven.

I. Inspuiting met koepokstof intracerebraal.

Van 24 caviae, die een dosis van 0,1—0,5 cc. koepokstof 1 : 5 intracerebraal ontvingen, werd, behalve de soms aangetroffen meningitis, die in één geval circumscript en etterig was, bij één een compact gliahaardje in de schors en een bij de thalamus gevonden. Dit dier had ongeveer 5 uur na de inspuiting krampen gehad en was de volgende morgen dood gevonden.

II. Inspuiting met kalverserum intracerebraal.

De dosis bedroeg 0,1—0,2 cc., onverdund, het aantal dieren 4. Een van deze toonde piabloedingen en belangrijke celwoekering, glia- of mesenchym-reactie, waarschijnlijk het gevolg van bloeding. Het dier was de morgen na de inspuiting dood gevonden.

III. Inspuiting met kalverserum subcutaan.

Bij drie dieren, die onderhuids waren ingespoten met 0,1 cc. kalverserum 1 : 5, werden geen duidelijke hersenafwijkingen gevonden.

IV. Inspuiting met physiologische zoutoplossing intracerebraal.

3 caviae werden intracerebraal ingespoten met 0,1 cc. physiologische zoutoplossing, zonder narcose. Na twee weken werden zij gedood; bij één van hen werd een zeer sterke ontwikkeling gevonden van cellen, die op gliacellen leken, zonder dat prof. B o k met zekerheid kon verklaren dat het gliacellen waren, in de buurt van de ventrikel.

V. Inspuiting met physiologische zoutoplossing intracerebraal, re-injectie met koepokstof subcutaan.

2 dieren, voorbehandeld als die uit de vorige groep, werden na 12 dagen onderhuids gereïnjecteerd met 0,1 cc. koepokstof 1 : 5. Hersenafwijkingen werden niet gevonden.

VI. *Narcotisering van caviae.*

Een cavia werd met ruwe aether doodgenarcotiseerd. Hersenen: geen afwijkingen.

Vier dieren ondergingen een narcose, overeenkomende met die, welke bij de operaties was toegepast (ruwe aether). Vervolgens lieten wij hen bijkomen en doodden hen door nekslag, twee na 5 à 10 minuten, twee andere na 3 weken. Bij een der dieren, die na 5 à 10 minuten gedood waren, werd een bolvormig gliahaardje in de schors gevonden, dicht bij de ventrikel, niet perivasculaire, met duidelijke gliareactie.

Tenslotte vermeld ik als merkwaardige vondst een ijle gliahaard in de hersenschors van een dier, dat viermaal onderhuids was ingespoten met 0,2 cc. kalverserum 1 : 5, met tussenpozen van telkens 5 dagen, en dat 3 weken na de laatste injectie spontaan stierf.

D. *Bespreking van de resultaten.*

Overzien wij de uitkomsten van de genomen proeven, dan kunnen wij constateren, dat in de hersenen van caviae, die wij tegenover kalverserum of koepokstof allergies hadden trachten te maken en daarna ermee hadden gereïnjecteerd, inderdaad in enige gevallen afwijkingen zijn gevonden, al bleven deze ook in graad zeer belangrijk ten achter bij die van de patiënten, overleden aan encephalitis post vaccinationem.

Hiernaast moeten wij echter vaststellen, dat daarmee overeenkomende afwijkingen ook gevonden zijn in de hersenen van niet-allergiese contrôledieren, ja zelfs na een kortdurende narcose en na enige malen onderhuids toedienen van kalverserum.

Deze laatste conclusie maakt het ons onmogelijk, uit onze resultaten enige slotsom te trekken in verband met de pathogenese van de encephalitis post vaccinationem.

De bij contrôledieren gevonden afwijkingen weerhielden ons ervan, de aanvullende proeven te verrichten, die nodig zouden zijn geweest voor het verkrijgen van een systematie geheel.

Voor wij dit hoofdstuk besluiten, willen wij nog een kwestie aan de orde stellen, die zich naar aanleiding van onze resultaten aan ons opdringt.

Wij hebben gezien, dat na verschillende bewerkingen bij

caviae hersenafwijkingen gevonden kunnen worden. De bedoelde vraag luidt nu:

Bestaat er verband tussen de ondergane bewerkingen en de hersenafwijkingen?

Wellicht lijkt het stellen van deze vraag aanvankelijk overbodig; het is dat echter geenszins. Wanneer wij b.v. zien, dat in de hersenen van een cavia, die een korte narcose ondergaat en 5 à 10 minuten daarna door nekslag wordt gedood, een bolvormig haardje in de grijze stof wordt gevonden met duidelijke gliareactie, dan kunnen wij ons moeilijk dwingen tot de opvatting, dat deze afwijkingen tengevolge van de kortdurende kunstbewerking zouden zijn ontstaan, en voelen wij ons ten sterkste geneigd, aan te nemen, dat zij reeds vóór de behandeling tot stand gekomen waren.

Weet men nu bovendien, dat door Seifried in 1929 een spontane encephalitis bij konijnen is beschreven (z.g. „Granulomencephalitis”), die hij vond als zelfstandige ziekte en tevens als complicatie bij verschillende infectieziekten (men zie zijn uitvoerige beschrijving van de gevonden hersenafwijkingen), dan moet men wel concluderen, dat het zeer wel mogelijk zou zijn, dat ook bij caviae een dergelijke aandoening voorkwam¹⁾ en dat *de opvatting, dat een deel van de door ons gevonden hersenafwijkingen als „spontaan” moet worden beschouwd, geenszins a priori verwerpelijk is.*

Wat betreft de mogelijkheid, dat hier in sommige gevallen sprake zou kunnen zijn van een *toxiese werking* van het kalverserum, verwijs ik naar het in hoofdstuk V over toxiciteit van sera vermelde.

Litteratuur Hoofdstuk II.

- A. Besredka, Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation, Masson et Cie., Paris, 1930, pag. 61.
- A. Besson, Technique Microbiologique et Sérothérapique, Baillière et Fils, Paris, 1924.

¹⁾ Wij behoeven ons hier niet te beperken tot het opperen van een theoretiese mogelijkheid. Het zo juist (April 1932) verschenen Rapport van de Encephalitis-Commissie vermeldt een epizootie van spontane infectieuze encephalitis bij caviae, waargenomen door de heer A. T. van der Schaaf, dierenarts te Leiden, waarbij kweekproeven negatief uitvielen en gezonde, met bloed en hersensubstantie van de gestorven dieren ingespoten caviae onder dezelfde verschijnselen stierven!

- R. Doerr, Allergische Phänomene, in: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie van Bethe, von Bergmann, Emden en Ellinger, 13. Band, Springer, Berlin, 1929.
- Encephalitis-Commissie, Algemeen Samenvattend Rapport van de, Uitgegeven door den Voorzitter van den Gezondheidsraad, April 1932, pag. 395.
- O. Seifried, Zum Problem der spontanen und experimentellen Encephalitis beim Kaninchen, Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere, 36, 1929, pag. 18.
-

HOOFDSTUK III.

De huidreactie op vaccinatie en de werking van serum op koepokstof.

Het was voor ons van belang om na te gaan, of heftige reacties op de inenting het gevolg zouden kunnen zijn van een *overgevoeligheid* tegen vaccine. Men kan zich n.l. denken, dat het bloedserum van bepaalde individuen niet alleen *geen anti-stoffen* hiertegen bevat, maar zelfs *een stof, die de werkzaamheid van vaccine verhoogt*.

Wij hebben naar het bestaan van zulk een stof een onderzoek ingesteld, ons daarbij de vraag voorleggende, of, indien het mogelijk zou blijken, een stof met een dergelijke werking aan te tonen, hij dan gevonden zou worden in het serum van patiënten, wier huid op de vaccinatie zeer sterk had gereageerd.

Toen tegen het einde van het jaar 1929 overal de vrees bestond voor uitbreiding naar andere plaatsen van de Rotterdamse pokkenepidemie, en ook in het Academisch Ziekenhuis te Leiden op grote schaal werd ingeënt, was prof. K u e n e n zo vriendelijk, om toe te staan, het bloed te onderzoeken van een 17-tal op zijn afdeling te revaccineren patiënten. Enige dagen na de vaccinatie werd het resultaat hiervan nagegaan en genoteerd. Het vóór de inenting met toestemming van de patiënten afgenomen bloed ¹⁾ lieten wij stollen, pipetteerden het serum af en bewaarden dit in steriele flesjes in de ijskast.

De methode van onderzoek, die wij toepasten, bestond hierin, dat wij vaccine in verschillende concentraties gedurende enige tijd in contact lieten met het serum van de te enten personen, en vervolgens de mengsels intracutaan inspotten bij een konijn, met als contrôle mengsels van vaccine van dezelfde sterkte en physiologische zoutoplossing.

¹⁾ Collega Noordhoek Hegt, wiens vaardige hand de venapuncties verrichtte, betuigt ik hiervoor mijn oprechte dankbaarheid.

Om vast te stellen, welke methode wij moesten volgen, spoten wij eerst enkele malen bij twee konijnen dezelfde mengsels intracutaan in, maar in het ene geval na 2 uur staan bij kamertemperatuur, in het andere na 2 uur in de broedstoof, gevolgd door een verblijf van 22 uur in de ijskast. De uitkomsten toonden geen noemenswaardige verschillen, zodat wij verder de eenvoudigste weg volgden, door de mengsels 2 uur bij kamertemperatuur te laten staan, en het verblijf in broedstoof en ijskast achterwege te laten.

Voor de bereiding van de mengsels gingen wij uit van koepokstof in drie concentraties: 1 : 100 (verduunning met physiologische zoutoplossing), 1 : 25 en onverdund. De verschillen tussen deze verdunningen en de veel grotere algemeen gebruikelijke vinden hun verklaring in het feit, dat de gebruikte „Leidse” koepokstof zeer veel minder virulent is dan de meeste andere. Van deze drie suspensies van verschillende concentratie werd een deel vermengd met gelijke delen physiologische zoutoplossing, een ander deel met gelijke delen serum, zodat wij voor elke patiënt 6 buisjes vloeistof ter inspuiting bereidden. De inhoud hiervan werd nu aan weerszijden van de wervelkolom van een tevoren geschoren konijn intracutaan ingespoten, met dien verstande, dat aan de ene kant de met physiologische zoutoplossing, aan de andere de met serum verkregen verdunningen werden geïnjecteerd. Na 5—6 dagen, soms reeds na 4, werd nagegaan, of er verschil was tussen de links en de rechts waargenomen reacties.

De injecties kunnen gemakkelijk worden uitgevoerd, indien men een niet te dikke naald neemt (Record no. 17, niet dunner, anders verstoppen de partikeltjes uit de koepokstof het lumen!), waarvan de bek kort is afgeslepen, en deze zo oppervlakkig mogelijk in de op de wijsvinger van de linker hand genomen huid steekt. Aanbeveling verdient het gebruik van een fijn verdeelde spuit (wij gebruikten een Recordspuit van 1 cc. met een schaalverdeling van 1—100). Wat het in te spuiten volumen betreft, is 0,2 cc. ongeveer de bovengrens; veel hoger kan men niet gaan, wil men werkelijk intracutaan blijven. Natuurlijk worden spuit en naalden voor het gebruik uitgekookt.

Tenslotte nog iets over het voorbereiden van de konijnen. Wij gebruikten witharige dieren, en lieten deze aanvankelijk de dag vòòr de inspuiting met het mes scheren, terwijl zij dan de volgende morgen nogeens werden nageschoren. Deze methode heeft grote bezwaren. Vooreerst moet men beschikken over de nodige handigheid in het verwijderen van het haar van dit niet zeer effen grondvlak; maar zelfs dan is het wel niet te vermijden, dat af en toe snijwondjes in de huid ontstaan, die de volgende dagen door korstvorming het aflezen van de reacties kunnen belemmeren, en waar men dus bij het kiezen van de injectieplaats zo ver mogelijk van verwijderd dient te blijven. Maar ook blijft, vooral als voorzichtig wordt geschoren om verwonding te voorkomen, vaak op enkele plekjes wat haar achter, dat door zijn grotere aanvangslengte in enkele dagen reeds zover gegroeid kan zijn, dat het de injectieplekken dreigt te overwoekeren.

Om deze bezwaren te ontgaan, namen wij onze toevlucht tot ont-haring met baryumsulfide, vermengd met gelijke delen calciumcarbonaat. Hiervan maakt men met water een dik papje, dat men met een lepelje op de enigszins kaalgeknipte konijne huid brengt en hier goed inwrijft. Na een minuut kan men de haren met een hoornen spatel afschrappen, en moet dan onmiddellijk onder een

warmwaterstraal de rug langdurig wassen. Verwijdert men niet elk restje van de pap, of laat men die te lang met de huid in contact, dan ontstaan laesies, die door hun grotere uitgebreidheid nog noodlottiger zijn dan de met het mes toegebrachte snijwonden. De methode is overigens niet moeilijk, en voldoet zeer goed.

Zijn de dieren goed geschoren, dan duurt het gewoonlijk 4 à 5 dagen, voor de haargroei hinderlik begint te worden. Bij de aflezing van de reacties na 5 à 6 dagen ondervindt men dus nog al eens moeilijkheden, vooral, als het scheren niet onberispelijk is geschied.

Men stelle zich eens voor, dat men een dergelijk onderzoek met de classieke methode voor het aantonen van het vaccinevirus, de hoornvliesproef, had willen ondernemen. Dit was eenvoudig ondoenlik geweest. Niet alleen, dat men voor elke patiënt, wiens serum men wilde onderzoeken, verscheidene corneae zou moeten enten en na enucleatie van de ogen fixeren, insluiten, snijden, kleuren, opplakken en microscopies onderzoeken, een werk, waar weken mee heengaan en waarvoor men over deskundige hulp moet beschikken; zelfs indien men zich deze moeite wilde getroosten, zou men niet in de gelegenheid zijn, een directe vergelijking te maken tussen de werking van de verschillende mengsels. Men zou daartoe nauwkeurig de verdunning van de vaccine moeten bepalen, die nog juist een positieve corneaproef opleverde, terwijl in sterker concentraties een vergelijking onmogelijk was. Daartegenover zijn we met de konijnehuid-methode in een week kant en klaar, en kunnen vergelijken wat we willen.

Deze methode is dan ook blijkbaar zeer in zwang in Amerika, waar zij o.a. werd toegepast door W a r d bij zijn onderzoekingen over het filtreren van vaccine. Volgens S a t o en K u r o d a (zie later) is de hoornvliesproef aanmerkelijk minder gevoelig; hier staat echter tegenover, dat deze laatste specifiek is (lichaampjes van Guarnieri)¹⁾, wat met de konijnehuid-methode niet het geval is. Immers hierbij ziet men een ontstekingsreactie van de huid, verder niets, en moet nu maar geloven, dat dit een product is van vaccinerwerking. Dit bezwaar is inderdaad ernstig; het is te hopen, dat nog eens een reactie zal worden gevonden op het vaccinevirus, die de snel-

¹⁾ Dit is niet volkomen juist. P o t heeft met andere stoffen lichaampjes verkregen, die hij niet van die bij pokken kon onderscheiden. Het verschil in aantal was echter van dien aard, dat hij in zijn résumé zegt, dat de diagnostiese waarde van de lichaampjes van Guarnieri hier niet of nauweliks door vermindert wordt.

heid en eenvoudigheid van de konijnehuid-methode paart aan de specificiteit van de hoornvliesproef.

Onze resultaten waren nu als volgt: van de 17 konijnen waren er 12, die een heftiger reactie toonden aan de kant, waar koepokstof met serum ingespoten was, 3, waarbij de koepokstof met physiologische zoutoplossing een sterkere werking toonde, en 2, waarbij weinig of geen verschil was waar te nemen.

Dit betekent dus, dat van de 17 vóór de revaccinatie afgenomen sera er 12 de eigenschap hadden, de werking van koepokstof te versterken, terwijl 3 de werking verzwakten en 2 deze onveranderd lieten.

Afgaande op deze uitkomsten zou men dus moeten concluderen, dat het voorkomen van een stof in het serum van vroeger ingeënte patiënten, die de werkzaamheid van vaccine verhoogt, een veel voorkomend verschijnsel is.

Een heel andere vraag is, of er een parallel bestaat tussen deze eigenschap van het serum en de wijze, waarop de huid van het individu reageert op de vaccinatie. Bestond deze parallel, dan zou dus in de gevallen, waarin de werking van de koepokstof door het serum werd verhoogd, een heftige eruptie moeten worden verwacht.

De nevenstaande tabel leert, dat dit geenszins uitkomt. De heftige huidreacties, in de voorlaatste kolom door een + aangegeven, worden even vaak wel, als niet gevolgd door eenzelfde teken in de laatste kolom, aangevende dat het serum de werkzaamheid van de koepokstof versterkte.

Tussen de huidreactie en de serumwerking bestond vijfmaal overeenstemming en vijfmaal tegenstelling, terwijl in zeven gevallen geen bepaalde conclusie kon worden getrokken, doordat de reacties te weinig sprekend waren. Eventueel zou men de laatste gevallen nog gedeeltelijk bij de rubriek van de „tegenstelling” kunnen rekenen.

Van een parallel tussen huidreactie en serumwerkzaamheid blijkt dus uit onze proeven niets.

Dat deze uitkomst bevreemdend is, zou ik niet willen verdedigen. De huidreactie van gerevaccineerden hangt immers in hoge mate samen met hun allergie tegenover de vaccine; deze laatste echter berust waarschijnlijk niet op vóór de revaccinatie in het bloed circulerende stoffen.

Tabel, aangevende de betrekking tussen huidreactie op
vaccinatie en werking van serum op vaccine.

Beginletters patiënten- namen.	Leeftijd in jaren.	Tijdstip van vroegere inenting.	H U I D R E A C T I E (CLINIES) (r = doorsnede roodheid in m.M.)	Idem (weer- gegeven door + , — of m).	Verwachting (naar experiment).
G.	55	als kind	1 pusteltje, r $\frac{2}{10}$	+	(+)
M.	53	in 1895	1 open pustel, 1 licht ge- zwollen streep, r 15 × 10	+	(+)
P.	55	Oct. 1929, 3x	1 open pustel, r 18	+	—
T.	36	als kind	3 gezwollen strepen, 2 met open pustels, één r 20 × 15	+!	(—)
v.d. W.	18	idem	1 pustel, r 10	+	0
d. V.	67	in 1884	1 pustel, r 5	+	0
V.	55	als kind	1 pustel, r 10	+	+!
v. Du.	27	idem	3 pusteltjes, r 5, 3 en 0	+	+!
N.	26	idem	geen	—	—!
d. G.	59	idem	geen	—	+!
Ze.	59	idem	geen	—	+
K.	19	idem	geen	—	+!
Zn.	25	idem	2 rode strepen	m	+
C.	34	idem	2 gezwollen strepen, r $\frac{1}{10}$	m	+!
Hm.	19	idem	2 gezwollen strepen	m	+
v. Di.	27	idem	2 licht gezwollen streepjes	m	+
Hg.	64	idem	3 flinke gezwollen strepen	m	+!

In de vierde kolom vindt men de beschrijving van de reactie van de huid op revaccinatie; in de vijfde hetzelfde, uitgedrukt door + (sterke reactie: pustelvorming), — (geen reactie) of m (matige reactie: gezwollen strepen). De laatste kolom geeft aan de verwachting, die men op grond van de konijnehuidproeven (serumwerking op vaccine) zou moeten koesteren aangaande de huidreactie, indien tussen deze en de serumwerking een parallel bestond. In deze kolom betekent het teken + dat het serum van de patiënt de werking van koepokstof versterkte, — dat een verzwakking van die werking waargenomen werd; 0 beduidt, dat noch versterking, noch verzwakking werd gevonden. + of — tussen haakjes wil zeggen, dat de versterking of verzwakking gering was; een uitroepteken erachter daarentegen, dat deze invloeden aanzienlijk waren.

De bedoelde parallel blijkt dus uit deze proeven niet.

Ik wil dit hoofdstuk besluiten met het vermelden van enkele publicaties over stoffen in het bloedserum, die de werking van

het vaccinevirus verzwakken of versterken. Om te beginnen een enkel woord over het begrip „*serum-virulicidie*”.

Onder „*serum-virulicidie*” of virulicide kracht van serum verstaat men het vermogen van een serum, om een virus in zijn uitwerking te belemmeren, eventueel die uitwerking geheel te verhinderen. Dit begrip is reeds oud; de *Annales de l'Institut Pasteur* van 1899 bevatten een mededeling van B é c l è r e, C h a m b o n en M é n a r d, getiteld „*Etudes sur l'Immunité Vaccinale*”, waarin zij berichten over proeven omtrent de „*pouvoir antivirulent*” van sera van gevaccineerde mensen en dieren. Zij spreken met opzet niet van „*virulicidie*”, daar zij het in het midden wensen te laten, of het serum direct op het virus werkt, ofwel als stimulans op de lichaamcellen. Zij beginnen met oude proeven van S t e r n b e r g (1892) te bevestigen, die deze tot de conclusie brachten, dat een druppel vaccine, die gedurende een uur in contact is geweest met vier druppels serum van een twee weken geleden gevaccineerd kalf, niet meer in staat is, een vaccine-eruptie op te wekken. Ook de sera van mens en paard tonen dergelijke eigenschappen. Dezelfde verhoudingen doen zich voor, indien de immunisatie niet een kunstmatige, maar een natuurlijke is geweest; d.w.z. in het reconvalescentiestadium van pokken.

De schrijvers gingen als volgt te werk. Een niet-geënt kalf wordt bloed afgetapt, vervolgens wordt het geënt. Na 14 dagen heeft een nieuwe aderslating plaats. Van beide sera worden 5 à 6 cc. door schudden vermengd met 200 à 300 mG. vaccine, waaraan glycerine is toegevoegd, en 48 uur hiermee in contact gelaten. Vervolgens wordt het serum afgepipetteerd, en het residu van beide mengsels geënt op symmetrische plaatsen van de huid van een tevoren niet behandeld kalf, dat ter contrôle op een andere plaats nog wordt geënt met gewone vaccine. Zij zagen dan een zeer frappant verschil in resultaat van de drie entingen, dat hierop neerkwam, dat de eruptie, veroorzaakt door de vaccine, die in contact was geweest met het serum van het geïmmuniseerde dier, verreweg de zwakste was van de drie.

In de litteratuur van de laatste jaren vinden wij een publicatie over het aantonen van virulicide stoffen in het serum van ge-revaccineerde mensen van de hand van S a t o en K u r o d a (1929). Deze schrijvers bedienen zich van de ook door ons

toegepaste methode: de intracutane inspuiting in de rughuid van geschoren konijnen.

Hun werkwijze was de volgende: een aantal personen wordt bloed afgenomen, waarna zij geënt worden. Na twee weken wordt hun opnieuw bloed afgenomen. Men vergelijkt nu de virulicide kracht van beide sera. Verdunningen van vaccine 1 : 4.000, 1 : 8.000, 1 : 10.000, 1 : 15.000, 1 : 30.000, en 1 : 50.000 worden gedurende 2 uur in contact gelaten met de sera, bij een temperatuur van 37°. Vervolgens wordt 0,2 cc. van elk mengsel intracutaan ingespoten in de rughuid van konijnen, met als contrôle mengsels van vaccine en physiologische zoutoplossing. De reactie wordt 8—10 dagen gecontrôleerd en de virulicide kracht van het serum bepaald door de minimale verdunning van de koepokstof af te lezen, die juist onwerkzaam is. De schrijvers kwamen zodoende tot de conclusie, dat zowel indien de patiënten gereageerd hadden met z.g. vroege reactie, als indien pustelvorming was opgetreden, het virulicide vermogen van hun bloedserum na de enting duidelijk was toegenomen. Bewaren in de ijskast verminderde de virulicidie niet noemenswaard.

Knoepfelmacher beschreef in 1907 proeven over onderhuidse inspuitingen van mengsels van serum en vaccine bij mensen. De sera waren afkomstig van herhaaldelijk gevaccineerde mensen. Het resultaat van de proeven, waarvan de bijzonderheden hier niet besproken behoeven te worden, was, dat het effect van het mengsel zeker niet geringer was dan dat van de onvermengde vaccine, eerder was het omgekeerde het geval. Zijn resultaten zouden dus kunnen wijzen op een stof, zoals ook wij zochten, die de werkzaamheid van vaccine *verhoogt* (dus het tegengestelde van een virulicide stof).

Litteratuur Hoofdstuk III.

- A. Bèclère, Chambon en Ménard, Etudes sur l'immunité vaccinale, Annales de l'Institut Pasteur 13, 1899, pag. 81.
- W. Knoepfelmacher, Subcutane Injectionen von Kuhpockenvaccine, Zeitschrift für Experimentelle Pathologie und Therapie, 4, 1907, pag. 880.
- A. W. Pot, De lichaampjes van Guarnieri, Dissertatie Utrecht 1931.
- K. Sato en T. Kuroda, Ueber den Nachweis virulizider Stoffe im Serum revakzinierter Menschen, Zeitschrift für Immunitätsforschung 64, 1929, pag. 34.
- H. K. Ward, Further Notes on the Filtration of the Virus of Vaccinia, Journal of Experimental Medicine 50, 1929, pag. 31.

DEEL II.

De encephalitis post vaccinationem als verschijnsel van intoxicatie door afbraakproducten van de kalverhuid.

In de inleiding tot het eerste deel van dit proefschrift is melding gemaakt van de in de laatste tijd bestaande neiging, om de vaccine steeds virulenter en daarmee de opbrengst per d.M.² kalverhuid steeds groter te maken. Voorts is er op gewezen, dat het mogelijk zou zijn, dat door deze wijziging van de techniek de kalverhuid op een andere wijze was gaan reageren, en daardoor in de vaccine andere afbraakproducten van die huid zouden zijn overgegaan. Wij denken hier dus aan een *intoxicatie* door afbraakproducten van een zieke huid.

Alvorens ons nu bezig te houden met het onderzoek naar toxiese stoffen in het bloed van patiënten met encephalitis post vaccinationem, zien wij uit naar andere voorbeelden van huidafbraak in de ziektekunde, en vragen ons af, of hierbij intoxicatie in het spel is, en of er encephalitis bij is opgetreden.

Als eerste voorbeeld noem ik de verschijnselen bij *brandwonden*.

HOOFDSTUK IV.

Encephalitis na verbranding van de huid.

Bij brandwonden wordt de huid over een bepaald oppervlak beschadigd of gedood, doch blijft met het organisme verbonden, zodat de gevormde afbraakproducten tot resorptie kunnen komen en zich met het bloed door het hele organisme kunnen verspreiden.

Een voordeel van het bestuderen van deze vorm van huidafbraak is hierin gelegen, dat het onderwerp „huidverbranding”

zich zo goed leent tot experimentele bewerking. Bij de vaccinatie is het optreden van encephalitis zulk een enorme zeldzaamheid, dat men voor het onderzoek noodzakelijk een methode moet vinden om „de natuur te dwingen”; d.w.z. men moet de omstandigheden zodanig wijzigen, dat het te bestuderen verschijnsel, de encephalitis, veel vaker, zo mogelijk constant, optreedt. Is dit gelukt, dan pas zou men met vrucht alle mogelijke theorieën aan het experiment kunnen toetsen.

Vergelijkt men nu de hoeveelheid kalverhuid, die ingebracht wordt bij vaccinatie, met de hoeveelheid huid, die bij brandwonden in situ beschadigd of gedood wordt, dan valt terstond op, hoe enorm veel groter de laatste is en hoeveel sterker dus wellicht de werking zal zijn, die men ervan zou mogen verwachten. Immers men kan de verbrande oppervlakte om zo te zeggen zo groot maken als men wil, terwijl ook de kliniek voorbeelden genoeg geeft van zeer uitgebreide huidverbrandingen bij patiënten.

De vragen, die in het kader van onze beschouwingen behandeld moeten worden, zijn de volgende:

- 1e. Worden de verschijnselen bij verbranding inderdaad veroorzaakt door resorptie van afbraakproducten van de beschadigde huid?
- 2e. Circuleert na verbranding een toxiese stof in het bloed, die gebonden is aan bepaalde bloedbestanddelen?
- 3e. Zijn na verbranding afwijkingen van het centrale zenuwstelsel waargenomen?

In het volgende zullen deze vragen een beantwoording vinden aan de hand van de litteratuur over verbranding, waarna mededeling zal worden gedaan van enkele door ons verrichte proefnemingen.

Op 9 October 1888 demonstreerde E. Fraenkel in een vergadering van de geneeskundige vereniging te Hamburg praeparaten, afkomstig van drie patiënten, die binnen 24 uur aan de gevolgen van bekomen brandwonden waren overleden. Hij vond parenchymbeschadiging van nieren en lever, en concludeerde hieruit, dat een *vergiftiging* moest hebben plaats gehad, waarvan het agens vermoedelijk te zoeken zou zijn in stoffen, ontstaan door de verbranding van de huid.

„Welche Substanzen es nun aber sind”, zo besluit hij zijn

betoog, „die den Organismus so schädigende Veränderungen „an für den Stoffwechsel so bedeutungsvollen Parenchymzellen „zu produziren im Stande sind, darüber kann Sectionsmesser „und Mikroskop naturgemäss Klarheit nicht bringen, es ist „vielmehr Sache des Experiments, das weiterhin festzustellen”.

De taak, door F r a e n k e l gelegd op de schouders van wie zich na hem in de aetiologie van de verbrandingsdood wilden verdiepen, bleef niet lang op bewerking wachten. Tussen 1891 en 1897 vond ik in de Duitse litteratuur vier verhandelingen, waarin op F r a e n k e l's voetspoor verder gezocht is; aan de door hem gevraagde experimenten heeft het niet ontbroken. De intoxicatie-theorie, die bij F r a e n k e l duidelijk uitgesproken is, wint tegen het einde van de vorige eeuw steeds meer veld op de oudere opvattingen, tot in de eerste jaren na 1900 vrijwel algemeen deze verklaring wordt aanvaard. Vandaar dat de ontwikkeling van de strijd der meningen te vinden is in de *oudere* litteratuur: na 1910 is men het er blijkbaar wel over eens, dat de oorzaak van de verbrandingsverschijnselen ligt in vergiftiging door resorptie van afbraakproducten van de beschadigde huid, zoodat H. P f e i f f e r, die het uitvoerigste werk over deze kwestie het licht deed zien, met deze stelling in 1913 wel niet veel verrassing zal hebben gewekt, al heeft zijn staving van de theorie door proeven zeker zijn waarde. Bepaald lachwekkend doet het echter aan, als deze auteur in 1914 verklaart, tien jaar geleden de toxicose-theorie opgesteld en „experimentell begründet” te hebben!

Van de opvattingen, die de verbrandingsverschijnselen verklaren op een andere wijze dan door intoxicatie, noem ik allereerst de „*shock*”-theorie, die vooral geopperd is om de *snel* intredende dood te verklaren. S t o c k i s stelt zich voor, dat de intensieve prikkeling van huidzenuwen een letale „shock” veroorzaakt.

Een experimentum crucis voor de „shock”-theorie — en voor deze niet alleen — was het verwijderen van de verbrande huidgedeelten. Heeft de „shock” zijn werking eenmaal uitgeoefend, dan valt daaraan met een dergelijke locale maatregel niets meer te veranderen; hoogstens worden de huidzenuwen nog wat meer geprikkeld. Is echter de oorzaak der verschijnselen in de beschadigde huidgedeelten zelf gelegen, dan zal verwijdering daarvan een opmerkelijke invloed ten goede kun-

nen hebben. Dat dit laatste inderdaad het geval is, hebben herhaalde experimenten afdoende bewezen. De ablatie van de verbrande stukken huid is, mits *korte tijd* na de verbranding uitgevoerd, in staat, de toxiese verschijnselen te doen verdwijnen (Ajello en Parascandolo, Weidenfeld, Pfeiffer, Robertson en Boyd). Dat transplantatie van zulk een stuk huid op een gezond dier dit onder de typiese verschijnselen van verbranding doet sterven, is wel voldoende om duidelijk te maken, dat de „shock”-theorie allerwege in gebreke blijft, een bevredigende verklaring te geven (Pfeiffer). Dat daarmee aan de „shock” alle betekenis bij het tot stand komen van het complex van verschijnselen ontzegd zou moeten worden, zou ik niet graag willen verdedigen; Reiss, zelf een overtuigd voorstander van de intoxicatie-theorie, wijst er aan het slot van zijn artikel met nadruk op, dat naast de toxiese stoffen wel degelijk factoren als „shock”, sepsis e.a. in bepaalde gevallen een rol kunnen spelen; Weidenfeld wil de verbrandingsdood als „resultante” van vele momenten opvatten, waarvan de intoxicatie het belangrijkste is.

Een groep van onderzoekers heeft de oorzaak gezocht in *veranderingen van het bloed* en van het *vaatstelsel*. Sonnenburg sprak van reflectorische daling van de vaattonus; anderen spraken hem tegen op grond van bloeddrukmetingen. Tappiner stelde vochtarmoede en bloedindikking aansprakelijk; Dohrn vond deze slechts zelden, andere bloedveranderingen echter constant. Dit bewijst evenwel niet, dat deze veranderingen voor de verbrandingsverschijnselen essentieel zijn; men kan zich heel goed voorstellen, dat het bloed, dat zich op de verbrande plaatsen bevindt, door de directe inwerking van de hoge temperatuur sterk beschadigd wordt en dat zodoende, speciaal bij uitgebreide verbrandingen, de hele circulatie overstroomd wordt met „pathologies” bloed, dat met het normale wordt vermengd.

Lustgarten beperkt zich tot de derdegraads-verbranding, waarbij een „Schorf” (necrotiese korst) gevormd wordt. Deze harde korst verweekt gaandeweg en vormt nu door zijn temperatuur en vochtrijkdom een ideale voedingsbodem voor *rottingsbacteriën*, die „als ’t ware in een vochtige broedstoof” zich kunnen ontwikkelen. De daarbij geproduceerde rottingsgiften zouden dan de befaamde „toxiese stof” zijn. In

overeenstemming hiermee is, dat, zoals ook anderen toegeven, *de derdegraads-verbranding gevaarlijker is dan die van de vierde graad*, de verkoling, waarbij immers geen rotting optreedt. Terloops zij opgemerkt, dat dit feit ook van veel gewicht is in het kader van de modernere vorm van de intoxicatie-theorie, die bepaalde organiese afbraakproducten aansprakelijk stelt, welke bij de verkoling natuurlijk vernietigd worden.

In *Lustgarten's* artikel komt duidelijk iets uit, dat men in verscheidene andere tussen de regels door kan terugvinden, n.l. dat *de kliniese waarneming van patiënten met brandwonden steeds weer dringt tot vergelijking met intoxicatietoestanden*. Dit is zeer begrijpelijk, als men de kliniese beschrijvingen¹⁾ leest, die van dergelijke patiënten gegeven worden. De symptomen van sufheid of deliriën, hallucinaties, koorts, verhoogd ureumgehalte van het bloedserum, albuminurie, haemoglobinurie, anurie, diarrhoe, krampachtige trekkingen, soms algemene krampen, braken, verklaren een dergelijke gedachten-gang volkomen. *Lustgarten* zegt zelf, dat hij steeds de *indruk* heeft gehad van een intoxicatie.

Wij hebben hier een duidelijke overgang naar de in later jaren vrijwel algemeen aanvaarde opvattingen.

Wladislaw Reiss leidde de onderzoeken in nieuwe banen, door op aansporing van *Freund* de urine van brandwondpatiënten te onderzoeken, die *toxies* bleek te werken. Steeds weer trof hem de eigenaardige lucht van de vloeistof, die aan pyridine deed denken. Bij insputing van pyridine-achtige stoffen gelukte het hem ook vergiftigingsverschijnselen teweeg te brengen. Hij meent, dat dergelijke stoffen in vivo ontstaan door inwerking van hoge temperaturen, ofwel bij minder hoge door synthese: door inwerking van ammoniak of primaire vetbasen op aldehyden of ketonen van de vetreeks. Teneinde zijn vermoedens nader te toetsen, verbrandde hij een stikstofloze stof (cellulose) en verkreeg bij insputing geen toxiese verschijnselen; daarentegen toonde het verbrandings-product van het stikstof bevattende serumalbumine toxiese eigenschappen.

In dezelfde richting zocht *Parascandolo*, die eerst in samenwerking met *Ajello* vaststelde, dat *normale* weefsels

¹⁾ De uitvoerige beschrijving van *Kaposi* in zijn Leerboek der Huidziekten vindt men overgenomen bij *Weidenfeld* (l.c., p.301).

en normaal bloed geen toxiese stof bevatten, altans niet een, die met hun extractie-methode af te zonderen was, wat wèl het geval bleek met het „verbrandings-toxine”. Het heftigst werkte het extract uit spieren (de achterpoot van honden was verbrand), zwakker dat uit ingewanden, ’t zwakst dat uit bloed; de schrijvers concluderen hieruit, dat het gift op de plaats van verbranding geproduceerd wordt. Belangrijk is, dat extracten uit „in vitro” verbrande spieren en ingewanden dezelfde werking hadden (verbrand bloed was echter niet in staat, proefdieren te doden). Het leven van het organisme zou dus geen invloed hebben. Ik heb deze auteurs al genoemd bij het bespreken van de resultaten der huidexcisie; later zullen zij weer ter sprake komen in verband met het onderzoek van het centrale zenuwstelsel na verbranding.

Langzamerhand ziet men het vage idee van een of andere vergiftiging vastere vorm aannemen; tenslotte komt het tot een duidelijke formulering:

De verschijnselen, die optreden na verbranding van een voldoende groot huidoppervlak, berusten op intoxicatie door resorptie van afbraakproducten van de beschadigde huid.

Hiermee kloppen dan vooreerst de beschreven resultaten van de huidexcisie; voorts de door *Weidenfeld* ontdekte afhankelijkheid van het tijdsverloop tussen verbranding en dood van het verbrande oppervlak; tenslotte de nu te bespreken resultaten van *Vogt*, *Pfeiffer* en van *Robertson* en *Boyd*.

Ik wil niet nalaten, de aandacht te vestigen op de prettig leesbare, vlot geschreven en van hinderlik op de voorgrond stellen van eigen — niet geringe! — werkzaamheid gespeende artikelen van *Weidenfeld*, die zowel over de litteratuur tot 1905 als over de kliniek, pathogenese en therapie een m.i. zeer te waardenen overzicht geven.

Vogt observeerde het effect van brandwonden, toegebracht aan één van twee in *parabiose* levende dieren. Ook het andere toonde toxiese verschijnselen, tenzij de dieren van elkaar werden gescheiden binnen 24 uur.

H. Pfeiffer wijdde zich meer dan tien jaar aan de studie van de verbrandingsverschijnselen. Zijn monographie: „*Das Problem des Verbrühungstodes (Studie zur Pathologie und Patho-*

genese de thermischen Allgemeinschädigung)", uitgegeven in 1913, telt 266 bladzijden en vermeldt waarschijnlijk wel alles, wat op dit gebied gepubliceerd is, meningsuitingen van 1769 en 1791 niet uitgezonderd! Talloze proeven heeft hij genomen en vernuftige methodes bedacht om zijn opvatting te toetsen en te staven. Ik wil uitdrukkelijk mijn oprechte bewondering uitspreken voor het enorme werk, door hem verricht. Jammer is het, dat hij zulk een ingeschapen vermogen bezit, om door absurde prioriteits-eisen en andere onnodige vermelding van zijn persoon en zijn werk, maar vooral ook door een volkomen voorbijzien van de beperktheid van iedere theorie, zijn lezer te irriteren in een mate, dat deze een verlangen voelt opkomen om zijn boek, zacht gezegd, dicht te slaan. Wie in gemoede beweert, dat verbranding, uraemie en anaphylaxie tot volkomen identieke ziekteverschijnselen leiden, en samen te vatten zijn als „Ueberproduktionsuraemien", of als „toxicosen door par-enterale eiwitafbraak", behoeft m.i. nauweliks op systematische bestrijding te rekenen. Ik beperk mij tot de opmerkingen, dat bij uraemie slechts *normale* afbraakproducten niet tot uitscheiding komen, terwijl er bij verbranding en anaphylaxie een „novum" is, en dat van anaphylaxie *uitsluitend* sprake kan zijn bij *herhaalde* toediening van een „novum", met daartussen een periode waarin dit *niet* gebeurt, terwijl bij verbranding noch van herhaling, noch van zulk een interval sprake is.

Het is jammer, dat de schrijver zodoende door zijn star „extremisme" prikkelt, in plaats van te stichten, waartoe zijn beschouwingen anders best in staat zouden zijn. Want opmerkelijk en interessant zijn zijn vergelijkingen zonder twijfel; maar wat als parallel belangstelling wekt en gaarne wordt aanvaard, hindert slechts, wanneer het als identiteit wordt geponeerd.

Zeer belangrijk schijnt mij de recente bijdrage van R o b e r t s o n en B o y d. Zij experimenteerden met verbrande proefdieren en bloed van kinderen met brandwonden. Verwijdering van de verbrande huid binnen acht uur na de verbranding deed alle toxiese verschijnselen verdwijnen. De toxiese stof zou twee bestanddelen bevatten, een thermostabiel, diffunderend, dat *neurotoxies* zou zijn, en een thermolabiel, colloïdaal, „necrotoxic"(?); chemies primaire en secundaire proteosen. Huidextract van normale of postmortaal verbrande

dieren bleek hun *niet* toxies, evenmin aan Pfeiffer; dit in flagrante strijd met de resultaten van Weidenfeld en Parascandolo. Op dit punt heerst in de litteratuur allerminst eenstemmigheid.

Een gewichtig resultaat van hun proeven is tenslotte, dat de toxiese stof *aan bepaalde bloedbestanddelen gebonden is*. Zij vermengden het bloed van kinderen met citras natricus en spoten dit *citraatbloed* intraperitoneaal in bij konijnen en caviae. Vervolgens deden zij evenzo met het *plasma*, en tenslotte met de *bloedlichaampjes*.

Het bleek hun, dat terwijl het plasma onschadelijk was, zowel het citraatbloed als de bloedlichaampjes van de brandwondpatiëntjes zware toxiese verschijnselen, zelfs de dood, veroorzaakten.

Wanneer men de gerechtvaardigdheid van deze conclusie aan de hand van het protocol van hun proeven nagaat, vindt men, dat injectie van citraatbloed en bloedlichaampjes acht maal een positief resultaat had, eenmaal een dubieus; drie dieren, die plasma kregen, toonden vrijwel geen verschijnselen, wel enige andere die zij 15, 20 en 30 cc. plasma toedienden. Ook indien zij normaal plasma gebruikten, waren dergelijke doses echter de caviae te machtig; hetgeen geen verbazing behoeft te wekken, als men zich realiseert, hoe de volume-verhouding is van 20 cc. en het abdomen van een cavia. Dat de dieren onder een dergelijke „overdruk” blijken gaven van „respiratory distress”, mag men hun werkelijk niet euvel duiden. Binnen de grenzen van een normale dosering bleek de bovenvermelde conclusie vrijwel absoluut te gelden, en al zijn de getallen van de schrijvers niet groot, de uitkomsten zijn zo duidelijk, dat ik meen, dat zij aannemelijk gemaakt hebben, dat na verbranding een toxiese stof in het bloed circuleert, gebonden aan de bloedlichaampjes, en niet aan het plasma.

Hierbij moet ik enkele opmerkingen maken. Ten eerste, dat ik veronderstel, dat hun publicatie *alle* ten onderzoek gekomen gevallen betreft, en niet alleen de uitgezochte, waarin hun regel opging; dit lijkt mij trouwens vrij vanzelfsprekend. Voorts schijnt hun conclusie, dat de toxiciteit der bloedlichaampjes groter is dan die van het citraatbloed in zijn geheel, mij ongegrond. Niets in hun protocol wijst erop. Ten

slotte spreken zij van *rode* bloedlichaampjes, vermoedelijk echter niet met voorbedachten rade. De witte worden in het geheel niet genoemd. (Dit in verband met de onderzoekingen van H a c k e n t h a l en van S m i t h over de localisatie van het vaccine-virus in het bloed).

Voor de vraag, of de vergelijking van verbranding met vaccinatie in staat zal zijn, enig licht te werpen op het encephalitis-probleem, is het natuurlijk van fundamenteel *belang, of na verbranding hersenafwijkingen voorkomen*. Men bedenke hierbij, dat, mocht de parallel met recht getrokken zijn en er dus kwalitatieve overeenkomst bestaan, quantitatief de beide processen toch in elk geval enorm verschillen. In het begin van dit hoofdstuk vestigde ik reeds de aandacht op het verschil tussen de minimale hoeveelheid kalverhuid, die bij vaccinatie in het organisme wordt gebracht en de soms zeer grote hoeveelheden huid, die bij verbranding worden afgebroken. Hieruit zou dus kunnen volgen, dat hersenafwijkingen, na vaccinatie uiterst zeldzaam, na verbranding veel frequenter optreden.

Wat vermeldt de litteratuur hieromtrent? Niet veel, voorzover ik heb kunnen nagaan; maar van dat weinige zijn toch enkele mededelingen en waarnemingen in ons kader buitengewoon belangrijk.

Te onderscheiden vallen twee groepen van verschijnselen: *cliniese* en *histologiese*.

Een clinies geval van *encephalitis (en amaurose) na verbranding* beschreef K r u s e in 1928. Het betrof een meisje van 14 maanden, dat door hete koffie een uitgebreide tweedegraads-verbranding had opgelopen. De middag van dezelfde dag was haar toestand van dien aard, dat zij met een zalf-verband rondliep. De volgende dag traden evenwel hoge koorts, tandeknarsen, opisthotonus en twee aanvallen van toniese krampen op, waarvan de ene tien minuten, de andere ongeveer twee uur duurde. Sindsdien liep en zat patiënte niet meer en scheen zij blind te zijn. De fundus oculi bleek geheel normaal, rood; het kind fixeerde niet. De pupilreactie op licht was aanvankelijk traag en gering, maar verbeterde later; trouwens ook het gezichtsvermogen herstelde zich. Er bleven postencephalitiese verschijnselen bestaan. Als cerebrale verschijnselen worden verder nog genoemd ongelijke pupilwijdte, drukverhoging van het lumbale vocht, verschuiving van de slaap, zonderling

gepraat en bewegingen, achterlikheid, karakterveranderingen (sic!).

In de kliniek werd niet minder dan driemaal encephalographie gedaan; of en zo ja, op welke wijze de hersenen hierop hebben gereageerd, wil ik in het midden laten. K r u s e meent te doen te hebben met een toxiese encephalitis met beschadiging der intracerebrale gezichtsbanen; eventueel zouden de verschijnselen te verklaren zijn door de geconstateerde acute hydrocephalus (druk op radiatio optica en chiasma door de vergrote ventrikel). Hij haalt ter vergelijking aan de intoxicatie-amaurose bij uraemie.

Een analoog geval beschreef C o e n e n kort geleden in het Ned. Maandschrift voor Geneeskunde. Zijn patiënt, een jongen van bijna drie jaar, had een uitgebreide verbranding van de huid van hals, borst, een groot deel van het gezicht en enkele plekjes op de arm gehad, van de eerste en tweede graad. De oorzaak was het omvallen van een trekpot met hete thee. De volgende dag werd patiënt in een ziekenhuis opgenomen. Hij maakte toen een zeer zieke indruk, wat aanvankelijk volgens de vader niet het geval zou zijn geweest. Nog dezelfde dag traden convulsies op. Daarna lag patiënt in coma, met snorkende ademhaling. De temperatuur bereikte 40°. 5, de polsfrequentie 160 slagen per minuut. De volgende dagen werden trekkingen in armen en benen waargenomen, alsmede soms stijfheid in de spieren. Nog drie dagen later had patiënt convulsies; de temperatuur, die inmiddels onder de 37° gedaald was, steeg tot 38°. 8; tevens begon patiënt te hoesten. Voorts worden nog vermeld een dwangstand van de ogen naar links, die een hele nacht duurde, knarsetanden, sterke nekstijfheid, opgetrokken knieën, verschijnsel van Kernig, verhoogde kniepeesreflexen, mischien een reflex van Babinski, herhaald uitsteken van de tong, bronchitiese geruisen, een normale fundus oculi en ontbreken van blikfixatie. Bij de lumbale puncties kwam herhaaldelijk bloed mee; zonder dat werd de reactie van N o n n e — A p e l t negatief bevonden, het vocht was helder, aantal cellen 1.

Drie maanden na het ongeluk was de nekstijfheid veel minder. Patiënt, die vroeger gelopen had en enkele woorden had gesproken, had nu een idiote uitdrukking, kon zitten noch

staan, terwijl van min of meer gearticuleerde spraak geen kwestie was. Wel maakte het kind de indruk, af en toe naar iets te kijken. Het herkent zijn vader niet.

In deze beide gevallen wordt reeds melding gemaakt van afwijkingen van het gezichtsorgaan en zijn banen. *Oogafwijkingen* worden ook in oudere publicaties vermeld. Wanneer men het netvlies beschouwt als een voor onderzoek biezonder goed toegankelijk hersenonderdeel, dat bovendien op sommige prikkels misschien eerder met functiestoornis reageert dan andere delen der hersenen, hebben deze waarnemingen in het kader van onze beschouwingen wel degelijk betekenis.

W a g e n m a n n beschreef reeds in 1888 een geval van *retinitis haemorrhagica*; hij vermeldt, dat ook K n i e s een geval van netvliesbloedingen na uitgebreide huidverbranding zag, en dat H o r n e r dit niet zo zeldzaam noemde, evenals M o o r e n, die ook *retinitis* en *chorioretinitis* zonder bloedingen vermeldde, alsmede *neuritis optica*.

In 1906 verscheen een publicatie van L i n d e n m e y e r over „*Neuritis retrobulbaris nach Hautverbrennung*”, betreffende een negentienjarige arbeider, die bij een ontploffing van een benzinelamp tamelijk uitgebreide eerste- en tweede graads-verbrandingen opliep.

Ook deze schrijver vermeldt de waarnemingen van M o o r e n en K n i e s. Terloops zij opgemerkt, dat zowel W a g e n m a n n als L i n d e n m e y e r de intoxicatie-theorie aanhangen.

Hoewel deze waarnemingen zeker niet van belang ontbloom zijn, doen zij toch reikhalzend uitzien naar een systematisches onderzoek van de hersenen na verbranding aan de hand van *microscopische praeparaten*. Het enorme werk, dat dit met zich brengt, maakt het wel begrijpelijk, dat slechts enkelen van degenen, die in dergelijke gevallen obductie hebben verricht, ertoe overgingen. De overigen lieten blijkbaar of de hersensectie achterwege, ofwel zij beperkten zich tot het „macroscopische” gedeelte daarvan. Daarbij werden dan veelal afwijkingen gevonden. Zo zag M a r c h a n d bij snel ingetreden dood vaak enorme veneuze en arteriële hyperaemie van hersenen en meningen; G e r l a c h (in L o c h t e ' s Handboek) vermeldt hyperaemie der meningen en hersenoedeem als vrij frequent; v o n H o f m a n n noemt deze hyperaemie con-

stant, evenals vlekkege verbleking van de hyperaemiese grijze stof door secundair oedeem. D o h r n ' s waarnemingen, waarmee die van P f e i f f e r overeenstemmen, komen ongeveer op hetzelfde neer, terwijl hij bovendien meermalen enkele kleine puntvormige bloedingen vond.

Microscopies zag P a r a s c a n d o l o talrijke afwijkingen aan de ganglioncellen, als chromatolyse, varikeuze degeneratie, rarefactie en soms homogenisering van het protoplasma en uiteenvallen hiervan, in hersenen en ruggemerg. Daar D o h r n, S t o c k i s en P o l l a n d, welke laatste het materiaal van P f e i f f e r onderzocht, hiervan niets konden ontdekken, zullen de waarnemingen van P a r a s c a n d o l o waarschijnlijk wel kunstproducten betreffen.

Zo zou het er met de oogst op dit gebied vrij somber uitzien, indien wij niet de publicatie konden vermelden van D o h r n. Deze beschreef in de Deutsche Zeitschrift für Chirurgie van 1901 het resultaat van het in Chemnitz verichte histologische hersenonderzoek van *zes* patiënten, die resp. na 3, 4^{1/2}, 5, 19, 33 en 47 uur aan hun brandwonden waren overleden. In *alle* gevallen vond hij duidelijke afwijkingen. Hij onderzocht stukken uit de frontale, centrale en occipitale kwabben, zowel schors als merg, de basale ganglia, capsula interna en externa, insula, corpora quadrigemina, pedunculi, pons, oblongata en driemaal ook het ruggemerg. In cerebellum en ruggemerg, aan ganglioncellen, zenuwvezels en neuroglia, hypophysis (driemaal) en nervus ischiadicus (tweemaal onderzocht) vond hij geen of geen duidelijke afwijkingen. Zijn beschrijving vermeldt zulke belangrijke vondsten, dat ik deze hier in haar geheel overneem (l.c. pag. 494 vgg.):

„Das histologische Bild gestaltete sich recht einförmig: „Capillaren, kleinere bis mittelgrosse Venen werden umsäumt „von Leukocyten, die ein oder zwei, auch wohl drei und vier „Schichten um die Gefässe bilden, die perivascularären Lymph- „räume erfüllen und sich nicht selten in rasch lockerer werden- „der Anordnung in das umgebende Gehirngewebe erstrecken „(4, 9). Ausnahmsweise lässt sich die dunkle Kernanhäufung „schon vom blossen Auge erkennen, so an einem Schnitt „durch den Linsenkern in Fall 8.

„Das Blut innerhalb der genannten Gefässe führt auffallend „reichliche Leukocyten, hie und da bis zu dichter Anfüllung

„der Lumina, so z.B. in der Grosshirnrinde bei Fall 6. Häufiger „nehmen die Leukocyten die bekende Randstelling ein oder „durchsetzen die Venenwandungen (4). Meistens handelt es „sich um polynucleäre Leukocyten, seltener herrschen ein- „kernige Formen vor (5).

„Die entzündliche Infiltration machte sich an ein und dem- „selben Gehirn in ungleichmässiger Vertheilung, mehr fleck- „weise, geltend, so besonders bei 4 und 7. Am stärksten „erschien sie in den Fällen 4, 7, 9. Durchweg war das Mark- „lager des Grosshirns stärker betheiligt, nur zweimal (7, 8) „erschien auch die Rinde in etwas stärkerem Grade erkrankt. „Die Veränderungen des Hirnstammes traten zurück in „Fall 4, während sie bei 8 und 9 sich stärker als im Marklager „geltend machten. In Fall 9 fanden sich in der Brücke einzelne „stärkere, perivenöse Infiltrationsherde. Mehrfach waren Blut- „austritte in den perivenösen, seltener periarteriellen Lymph- „räumen des Marklagers sichtbar (4, 5, 6, 7).”

Dit beeld vond D o h r n, zoals gezegd, in *alle* zes de geval- len, die hij onderzocht, natuurlijk niet overal even duidelik, maar toch zo, dat hij tot de conclusie komt, dat

het beschreven hersenoedeem als ontstekingsoedeem opgevat moet worden en men bij de sterkste graden niet zonder grond van een be- ginnende diffuse encephalitis zou kunnen spreken.

D o h r n gelooft, nu de nerveuze verschijnselen bij de aan- doening wat beter te kunnen begrijpen. Niet in die zin, dat van een beginnende diffuse encephalitis de op de voorgrond tredende verschijnselen noodzakelijkerwijze afhankelijk zouden zijn; hier zullen nog wel heel andere momenten in het spel zijn. Echter is toch al iets gewonnen met de ontdekking, dat in de hersenen werkelijk ziekelijke veranderingen optreden, waardoor men zich niet meer tevreden hoeft te stellen met het aannemen van zuiver functionele stoornissen. Tenslotte ziet de schrijver in zijn vondst een krachtig argument ten gunste van de onderstelling, dat een *vergiftiging* in het spel is.

Zo ziet men dus, dat reeds in 1901 het voorkomen van encephalitis na verbranding onomstotelik is vastgesteld en nauwkeurig en uitvoerig is beschreven. Dat dit feit een spoor- slag is om in de ingeslagen richting van onderzoek op het

gebied van de encephalitis post vaccinationem door te gaan, zal na het boven hierover opgemerkte aannemelijk zijn.

Op het gebied van de brandwonden is het allereerst gewenst, dat ter contrôle het microscopiese hersenonderzoek van aan huidverbranding overleden patiënten systematies geschiede. Het materiaal, waarover wij beschikken, is nog veel en veel te klein, om ons voor toevalsfouten en vergissingen te vrijwaren. Behalve D o h r n 's mededeling heb ik nog slechts één publicatie gevonden, n.l. van v o n B r a u n m ü h l, die in 1928 hersenafwijkingen gevonden heeft bij een patiënte, die 3 weken na een verbranding, ontstaan door tentamen suicidii, stierf. Behalve degeneratieverschijnselen van het parenchym in nucleus dentatus en olivae vond hij in de eerste bovendien een zeer sterke gliawoekering. Dit woord herinnert ons levendiger aan de encephalitis post vaccinationem dan D o h r n 's „einkernige Formen”. Men bedenke echter, dat D o h r n 's publicatie dertig jaar geleden verscheen, en dat toentertijd de histopathologie van het centrale zenuwstelsel, vooral ten aanzien van het gliaweefsel, nog heel wat minder ver ontwikkeld was dan tans! Voorts stierven zijn patiënten alle kort na de verbranding (de langste ziekteduur was 47, de kortste 3 uur!); in hoeverre bij een langer tijdsverloop andere afwijkingen, met name gliahaarden, zouden zijn opgetreden, is niet uit te maken.

Behalve de methode van hersenonderzoek van aan brandwonden gestorvenen staat ons nog een andere weg open: men kan proefdieren experimenteel brandwonden toebrengen en later de hersenen onderzoeken. Dit is reeds met negatief resultaat gedaan door P o l l a n d; ook wij hebben het enige malen gedaan. Afgezien van het onaangename van deze proeven, ook wanneer zij, zoals ook door ons, in diepe narcose worden verricht, hebben wij reden tot het staken ervan gevonden in de omstandigheid, dat, zoals ons gebleken is (zie hoofdstuk II en V), op de waarde van hersenafwijkingen bij caviae voor aetiologische conclusies zeer veel valt af te dingen.

Hier volgt het verslag van onze proeven.

Van twee konijnen verbrandden wij in diepe aethernarcose de geschoren rug huid met een verhit metalen voorwerp, het ene dier alleen links over een oppervlakte van ongeveer 40 c.M.², het andere links over ongeveer 60, rechts over 40 c.M.² minder

intensief. Een duidelijke „Schorf” werd gevormd; het gedrag van de dieren deed niet denken aan intoxicatie. Na een week werden zij gedood; in de hersenen van het tweede werd niets gevonden, in die van het eerste vond prof. B o k *gliahaardjes* in de buurt van de ventrikel.

Enig bloed van het eerste dier werd vermengd met $2\frac{1}{2}\%$ citras natricus, 10 : 1, en 0,5 cc. hiervan intraperitoneaal ingespoten bij een cavia. Deze werd na een maand gedood; in de hersenen zijn geen afwijkingen gevonden.

Twee caviae behandelden wij op dezelfde wijze. De verbrande oppervlakte bedroeg bij de eerste ongeveer 40, bij de tweede 30 c.M.² De tweede werd na 12 dagen gedood; bij de sectie werden in de longen afwijkingen gevonden, die ik voor bloedingen hield. De eerste toonde na tien dagen een parese van de achterpoten; het dier werd verbloed uit de halsslagader, het bloed vermengd met citras natricus en gecentrifugeerd. Van het plasma spoten wij ongeveer 4 cc. intraperitoneaal in bij een cavia, van de bloedlichaampjes-emulsie evenveel bij een andere. Geen dezer dieren gaf de indruk van een vergiftiging. De eerste twee toonden geen hersenafwijkingen; bij het dier, dat met het *plasma* van het verbrande was ingespoten, vond prof. B o k prachtige *gliahaarden*, de meeste (niet alle) in de schors. In de hersenen van het dier, dat bloedlichaampjes had gehad, werden geen afwijkingen gevonden.

Van de afdeling Heelkunde konden wij *bloed* krijgen van twee *patiëntjes* met uitgebreide brandwonden¹⁾. Wij centrifugeerden het met citras natricus in poedervorm vermengde bloed²⁾ en spoten plasma en bloedlichaampjes-suspensie bij verschillende caviae intraperitoneaal in, in hoeveelheden van 1 cc. van de ene, 4 cc. van de andere patiënt. Hersenafwijkingen werden niet gevonden. De caviae, die 4 cc. hadden gehad, stierven, en wel na 4 dagen het dier, dat met bloedlichaampjes was ingespoten, na 10 dagen het andere, dat plasma had gehad. De doodsoorzaak was waarschijnlijk peritonitis en abscesvorming. De vier andere dieren werden resp. na 8 en 11 dagen gedood; zij leken gezond, al werden in de buik wel vergroeiingen aangetroffen. Die vindt men echter na intraperitoneale injectie in de regel.

¹⁾ Ik ben prof. Zaaijer erkentelijk voor zijn medewerking, alsmede voor de toestemming tot het publiceren van de ziektegeschiedenissen, welke men achter hoofdstuk V vindt afgedrukt.

²⁾ Gaarne betuig ik collega Goemans mijn dank voor het verrichten van de venapuncties.

Litteratuur Hoofdstuk IV.

- A. von Braunnühl, Zur Pathogenese örtlich elektiver Gehirnveränderungen (Typhus abdominalis, Verbrennung). Krankheitsforschung 6, 1928, pag. 458.
- L. Coenen, Encephalitis na verbranding. Ned. Maandschrift voor Geneeskunde, 17, 1931, pag. 235.
- K. Dohrn, Zur pathologischen Anatomie des Fröhrtodes nach Hautverbrennungen. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 60, 1901, pag. 469.
- Edenhuizen, Beiträge zur Physiologie der Haut. Zeitschrift für Rationelle Medizin 17, 1863, pag. 35. (Geciteerd naar Pfeiffer).
- C. Ferrai, Ueber das Auftreten peptolytischer Fermente im Serum verbrührtcr Kaninchen. Münchener Medizinische Wochenschrift 61, 1914, pag. 1287.
- P. Foà, Sulla morte per brucature. Rivista Sperimentale 7, pag. 135. (Referaat van E. Hofmann in Virchow-Hirsch' Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte in der gesamten Medizin 16, 1, 1882, pag. 559, overgenomen bij Weidenfeld, 1902, pag. 328).
- E. Fraenkel, Ueber anatomische Befunde bei acuten Todesfällen nach ausgedehnten Verbrennungen. Deutsche Medizinische Wochenschrift 15, 1889, pag. 22 en discussie, *ibid.*, pag. 201.
- R. Gerlach, Ueber den Tod durch Verbrennen, Erfrieren, Verhungern und über die Wirkung der elektrischen Energie. Lichte, Gerichts-ärztliche und polizeiärztliche Technik, Wiesbaden 1914, pag. 462.
- Hackenthal, Lokalisation des Kuhpockenvirus im Blute von mit Pockenlymphe infizierten Mehrschweinchen. Deutsche Medizinische Wochenschrift 55, 1929, pag. 960.
- E. R. von Hofmann, Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin. 10. Auflage, bewerkt door A. Haberd. Ilde deel, 1923, pag. 697.
- M. Kaposi, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. 5. Auflage, Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1899, pag. 395.
- J. Kijanzitzin, Zur Frage nach der Ursache des Todes bei ausgedehnten Hautverbrennungen. Virchow's Archiv 131, 1893, pag. 436.
- Knies, Grundriss der Augenheilkunde. Wiesbaden 1888. Geciteerd naar Wagenmann en Lindenmeyer.
- Kolisko, Ueber Befunde an den Nebennieren bei Verbrennungstod. Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin 1913, Supplement. (Geciteerd naar Gerlach).
- Fr. Kruse, Enzephalitis und Amaurose nach Verbrennung. Deutsche Medizinische Wochenschrift 54, 1928, pag. 1039.
- J. Kucharski, Verbrennungstod. Przegl. lekarski nr. 12. Referaat: Deutsche Medizinische Wochenschrift 43, 1917, pag. 793.
- Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie 1866. (Geciteerd naar Pfeiffer).
- Lindenmeyer, Neuritis Retrobulbaris nach Hautverbrennung. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 44, 1906, I, pag. 495 (Neue Folge Bd. 1).
- S. Lustgarten, Zur Theorie der primären Todesursache bei Verbrennungen. Wiener Klinische Wochenschrift 4, 1891, pag. 528.
- M. Mandelbaum, Ueber peptolytische Fermente in Zellen und im Blute-Totenreaktion. Münchener Medizinische Wochenschrift 61, 1914, pag. 461.

- Krebl & Marchand, Handbuch der Allgemeinen Pathologie. 1. Auflage, 1908. (Geciteerd naar Kruse).
- Mooren, Hauteinflüsse und Gesichtsstörungen. Wiesbaden 1184. (Geciteerd naar Wagenmann en Lindenmeyer).
- C. Parascandolo, Les Altérations du système nerveux dans les brûlures. Archives de Physiologie 5ième série, tome 10, 1898, pag. 714.
- C. Parascandolo, Ueber Gifte im allgemeinen mit besonderer Berücksichtigung des Verbrennungsgiftes. Wiener Medizinische Wochenschrift nr. 20—32, 55, 1905, pag. 985—1596.
- G. Ajello en C. Parascandolo, Le ptomaine quale cagione di morte nelle sottature. Gazette degli Ospedali e delle Cliniche 83, 1896. (Referaat: Wiener Klinische Wochenschrift 9, 1896, nr. 34, pag. 780).
- H. Pfeiffer, Das Problem des Verbrühungstodes (Studie zur Pathologie und Pathogenese der thermischen Allgemeinschädigung). Wien, E. Hölzel's Verlag, Separatkonto, 1913.
- H. Pfeiffer, Ueber das Auftreten peptolytischer Fermente im Serum verbrühter Kaninchen. Münchener Medizinische Wochenschrift, 61, 1914, nr. 20, pag. 1099.
- H. Pfeiffer, Kritik der Theorien des Verbrühungstodes. Wiener Klinische Wochenschrift 32, 1919, nr. 50, pag. 1195.
- R. Polland, Zur pathologischen Histologie der inneren Organe beim Verbrennungstod. Wiener Klinische Wochenschrift 20, 1907, nr. 8, pag. 223.
- Ponfick, Ueber den Tod nach ausgedehnten schweren Verbrennungen. Berliner Klinische Wochenschrift 13, 1876, nr. 17, pag. 225 en 14, 1877, nr. 46, pag. 672.
- Wladislaw Reiss, Beitrag zur Pathogenese der Verbrennung. Archiv für Dermatologie und Syphilis 25, 1893, pag. 141. Ergänzungshefte Heft 1.
- B. Robertson & G. Boyd, The Toxemia of severe superficial burns. Selected Articles from the Department of Paediatrics, University of Toronto, 1929, pag. 226. Published in the Journal of Laboratory and Clinical Medicine, St. Louis, 9, nr. 1, Oct. 1923.
- E. Rosenthal, Folia Serologica 6, 1910, pag. 285. (Geciteerd naar Pfeiffer).
- W. Smith, The Distribution of Virus and Neutralizing Antibodies in the Blood and Pathological Exsudates of Rabbits infected with Vaccinia. British Journal of Experimental Pathology 10, 1929, pag. 93.
- Sonnenburg, Die Ursachen des rasch eintretenden Todes nach Verbrennungen. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 9, 1877, pag. 138. (Geciteerd naar Gerlach en Pfeiffer).
- E. Stockis, Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlures. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapeutique, 11, Fasc. III et IV, 1903, pag. 201. (Geciteerd naar Pfeiffer).
- Tappeiner, Veränderungen des Blutes und der Muskeln nach ausgedehnten Hautverbrennungen. Zentralblatt für die Medizinische Wissenschaft 1881, nr. 31. (Geciteerd naar Pfeiffer).
- E. Vogt, Zeitschrift für Experimentelle Pathologie und Therapie, 11, 1912, pag. 191. (Geciteerd naar Robertson en Boyd en Pfeiffer).

- A. Wagenmann, Retinitis Haemorrhagica nach ausgedehnter Hautverbrennung. Archiv für Ophthalmologie 34, 2, 1888, pag. 181.
- S. Weidenfeld, Ueber den Verbrennungstod. Archiv für Dermatologie und Syphilis 61, 1902, pag. 33 en 301.
- S. Weidenfeld en L. v. Zumbusch, Weitere Beiträge zur Pathologie und Therapie schwerer Verbrennungen. Archiv für Dermatologie und Syphilis 76, 1905, pag. 77 en 163.
- G. Wertheim, Ueber Verbrennung und Verbrühung. Wiener Medizinische Jahrbücher 16, 1868, pag. 36.
-

HOOFDSTUK V.

Onderzoek naar toxiese stoffen in het bloed van lijdens aan encephalitis post vaccinationem.

Het in het vorige hoofdstuk verkregen inzicht, dat bij brandwonden een toxiese stof in het bloed circuleert, gebonden aan de bloedlichaampjes, geeft aanleiding om te onderzoeken, of wellicht ook in het bloed van patiënten met encephalitis post vaccinationem een dergelijke stof is aan te tonen. Ware dit het geval, dan zouden proefdieren, met dit bloed ingespoten, vergiftigingsverschijnselen moeten tonen, en eventueel bij hersenonderzoek een encephalitis.

In de pokkenzomer van 1929 bestond er gelegenheid, van verscheidene dergelijke patiënten bloed te verkrijgen. Op het laboratorium van de Leidse Kinderkliniek zijn proeven genomen met het bloed van vijf patiënten, waarbij deze diagnose vaststond, verder met dat van twee, die misschien aan encephalitis post vaccinationem geleden hebben, misschien (tevens?) aan een andere ziekte. Deze getallen, hoe klein zij ook mogen schijnen, vormen een materiaal, dat men slechts zelden in een korte tijd bijeen zal kunnen krijgen. Immers de aandoening is zo zeldzaam, dat men eigenlijk aangewezen is op pokkenepidemieën, gedurende welke het aantal vaccinaties zo sterk toeneemt, dat ook het absolute getal van de encephalitiden van betekenis kan worden. Deze epidemieën zijn gelukkig niet frequent (in de toekomst zal dit, dank zij het gewijzigde entbeleid, wellicht veranderen); maar zelfs in dergelijke tijden is het nog lang niet gemakkelijk, het materiaal te verkrijgen. Het mechanisme van de alarmeringsdienst werkt vrij traag, terwijl er gewoonlijk toch al grote haast gemaakt moet worden, wil men niet te laat komen, gezien het snelle verloop van de aandoening. Zo werd herhaaldelijk melding gemaakt van gevallen, die bij onmiddellijke telefoniese informatie reeds overleden bleken; ook hebben wij wel gereed gestaan, een expeditie te onder-

nemen naar een of ander afgelegen oord, als juist een dergelijke telefoniese boodschap ons op het laatste moment hiervan kwam terughouden. Voorts werd dan nog in de gevallen, waarin venapunctie kon worden verricht, de diagnose achteraf niet altijd gesteld op encephalitis post vaccinationem.

A. Techniek.

De bewerking van het bloed geschiedde gewoonlijk als volgt: het werd opgevangen in minstens $\frac{1}{9}$ volumen sterile citras natricus-oplossing ($2\frac{1}{2}$ ‰), hiermee door schudden vermengd, verdeeld over twee steriele centrifugeerbuisen en gedurende enkele minuten krachtig gecentrifugeerd. Het plasma werd met een pipet van Pasteur afgepipeteerd in een steriel flesje, terwijl de chromocytenmulsie in de centrifugeerbuis achterbleef en hieruit direct via de naald in de uitgekookte injectiespuit werd opgezogen. De inspuiting bij de caviae geschiedde gewoonlijk intraperitoneaal, in hoeveelheden van 2–4 cc., na desinfectie van de huid met joodtinctuur. Na 2–3 weken, soms langer, werden de dieren gedood, de hersenen verwijderd, volgens de mediaanlijn in tweeën gedeeld en gefixeerd, de ene helft in alcohol, de andere in formaline.

B. Resultaten van de proeven.

Om ons voorlopig te beperken tot de vijf zekere gevallen van encephalitis post vaccinationem: in de hersenen van de met hun bloed ingespoten caviae werd in twee gevallen een glihaardje gevonden. De dieren waren intraperitoneaal ingespoten, resp. met citraatbloed van een patiënt en met plasma van een andere. 6 caviae, ingespoten met chromocytenemulsie, toonden geen afwijkingen, evenmins als 9, behandeld met citraatbloed, en 9 andere, behandeld met plasma of serum. Groter was de oogst bij de twee dubieuze gevallen, waarbij wij op een aantal van 4 met chromocytenemulsie behandelde dieren eenmaal glihaarden en eenmaal een perivasculair infiltraatje verkregen; met het citraatbloed van deze patiënten spoten wij 6 dieren in, waarbij eenmaal glihaarden gevonden werden, terwijl tenslotte bij één van 6 met plasma of serum behandelde caviae perivasculaire infiltraten werden gezien, bij een ander een glihaardje. Werken deze resultaten al niet bijster verhelderend, nog erger wordt het, wanneer wij de uitslagen van enkele genomen contrôleproeven de revue laten passeren.

C. Resultaten van de contrôleproeven.

Niet alleen verkregen wij door inspuiting van plasma van een patiënt, lijdende aan een encephalitis, die zeker *niet* door vaccinatie was ontstaan, eenmaal een glihaardje, maar bovendien toonden de hersenen van een cavia, intraperitoneaal inge-

spoten met chromocyten-emulsie van een patientje met asthma bronchiale, waarbij van enige neurologiese aandoening in het geheel geen sprake was, wandstandige leucocyten in bloedvaten en een celwoekering, die prof. Bok aanvankelijk voor gliawoekering hield; en al achtte hij dit ook bij herhaald onderzoek geen gliahaard, toch bewijst het feit, dat een zo bij uitstek bevoegd beoordelaar hier aanvankelijk aarzelde, wel voldoende, hoe weinig deze methodiek ons vooruithelpt, wanneer zich dergelijke moeilijkheden voordoen bij de beoordeling van *contrôlebersenen*. De nevenstaande tabel geeft een overzicht van de verdeling van de gevonden afwijkingen over de verschillende rubrieken van patiënten; men vindt hierin tevens aangegeven, dat enkele dieren bovendien nog met koepokstof intracerebraal zijn ingespoten.

Bij samenvatting van de bereikte resultaten blijkt:

dat na het inspuiten van bloedbestanddelen van lijders aan encephalitis post vaccinationem bij caviae af en toe hersenafwijkingen gevonden zijn, bestaande uit gliahaarden en perivasculaire infiltraten;

dat de afwijkingen zowel bij met plasma, als bij met chromocyten-emulsie behandelde dieren optraden;

dat gelijksoortige afwijkingen ook zijn waargenomen bij een dier, ingespoten met bloed van een lijder aan een andere vorm van encephalitis, zelfs van een patiëntje met asthma bronchiale;

en dat tenslotte deze afwijkingen zeer belangrijk geringer zijn dan de in de hersenen van lijders aan encephalitis post vaccinationem gevondene.

Men ziet, dat deze slotsom vrijwel overeenkomt met die, waartoe de proeven met allergies gemaakte caviae (Hoofdstuk II) ons brachten.

Wederom moeten wij ons afvragen:

Bestaat er verband tussen de ondergane bewerkingen en de hersenafwijkingen?

Wat betreft de mogelijkheid van een ontkennende beantwoording van deze vraag, wat dus vrijwel overeenkomt met het aannemen van een „spontane” encephalitis, verwijs ik naar de aangehaalde plaats.

Wilden wij echter de gestelde vraag bevestigend beantwoorden en dus aannemen, dat het bedoelde verband wel, of meestal wel, aanwezig is, dan zouden wij ons toch gaarne hierover een nadere voorstelling willen maken. Zou het wellicht mogelijk

zijn dat de bestanddelen van vreemd bloed, bij de caviae ingespoten, voor deze dieren *toxiese* eigenschappen zouden bezitten en dat de hersenafwijkingen zouden moeten worden beschouwd als veroorzaakt door *intoxicatie*? Teneinde te trachten, hier wat verder te komen dan het opperen van een mogelijkheid, heb ik nagezocht, wat de litteratuur aan mededelingen bevat over een eventuele *toxiese werking van (bestanddelen van) vreemd bloed*.

Overzicht van de hersenafwijkingen, gevonden bij caviae, ingespoten met patiëntenbloed of bestanddelen daarvan.

	Patiënten	CHROMOCYTEN	CITRAAT-BLOED	PLASMA OF SERUM
Encephalitis post Vaccinationem	I	3 zonder afw.		1 zonder afw. glihaardje in witte stof
	I	3 zonder afw.		3 zonder afw.
	II		1 zonder afw.	
	III		2 zonder afw. glihaardje tussen laag I en II ¹⁾	1 zonder afw.
	IV		3 zonder afw.	2 zonder afw.
	V		3 zonder afw.	2 zonder afw.
Dubieuze idem	VI	2 zonder afw. een groter en enige kleine glihaardjes ¹⁾ perivascular infiltraatje (plasmacellen) ²⁾		3 zonder afw. glihaardje
	VII		5 zonder afw. dicht glihaardje in grijze, kleiner in witte stof	1 zonder afw. perivasculaire infiltraten (mono- en polynucleairen) ¹⁾
Encephalitis Lethargica	VIII	4 zonder afw.		6 zonder afw. glihaardje
	IX	2 zonder afw.		
Asthma Bronchiale	X	2 zonder afw. celwoekering (zie tekst)		2 zonder afw.
Combustio	XI	1 zonder afw.		1 zonder afw.
	XII	2 zonder afw.		2 zonder afw.

¹⁾ heeft later 0,1 cc. koepokstof 1:5 intracerebraal gehad.

²⁾ „ „ 0,2 cc. „ 1:100 „ „

Dit onderzoek leverde moeilijkheden op, daar de rechtstreekse publicaties over dit onderwerp begrijpelijkerwijze niet talrijk zijn en men dus voor een groot deel aangewezen is op feiten, die in dit kader van belang zijn, maar die genoemd worden in artikelen over andere onderwerpen, die met het onze slechts zijdelings samenhangen. Natuurlijk vergemakkelijkt dit het onderzoek niet. Ik ben dan ook in het geheel niet zeker, dat niet belangrijke mededelingen mij zijn ontgaan.

In zijn stuk over „Allergische Phänomene” (l.c. pag. 758) zegt D o e r r:

„Analoge Gesichtspunkte wie für jene Immunsera, welche „Antikörper gegen die im Tiere von Haus aus vorhandenen „Antigene enthalten, lassen sich auch auf manche „primär „toxische” Normalsera anwenden. Durch vitro-Reactionen „kann gezeigt werden, dass solche Normalsera auf die Plasma- „proteine oder die Erythrocyten oder die Organzellen der „Tiere, für welche sie „giftig” sind, wirken, oder immunolo- „gisch ausgedrückt, dass sie Normalpräcipitine, normale „Hämagglutinine bzw. Hämolysine oder Normalambocep- „toren gegen die Antigene fixer Gewebszellen enthalten „Immunologischer und physiopathologischer Mechanismus „sind indes hier vielfach noch unsicherer als bei den korres- „pondierenden Kategorien der primären Toxizität der Im- „munsera.”

Dit citaat werpt een helder licht op de bezwaren van het litteratuur-onderzoek, waarover ik boven sprak. Uit de jaren om en bij 1900, toen de immunologie haar vlucht begon te nemen, vindt men publicaties te over aangaande toxiese werking van bloed en sera, maar haast altijd zijn dit „Immunsera”, slechts zelden „Normalsera”, m.a.w.: de toxiciteit is ontstaan door voorbehandeling van het dier, dat het serum leverde, met cellen van het dier, waarvoor het serum later toxies blijkt te zijn. Hieraan hebben wij voor ons doel nagenoeg niets. De vraag, waarom het ons te doen is, is niet, of door bepaalde kunstgrepen een serum toxies *gemaakt* kan worden, maar of het voorkomt, dat sera van *nature* toxies zijn, en alle litteratuur over kunstmatige cytotoxinen (M e t s c h n i k o f f), leuco-, nephro-, neuro-, spermo-, epitheliolysinen etc. is daarom voor ons doel waardeloos. Nu vindt men b.v. in een publicatie van L o n d o n vermeld, dat ook in normale sera zich cytolytischen

bevinden. Wij denken reeds, hierover wat naders te vernemen, en over hun werking te worden ingelicht; maar met de opmerking, dat het producten zijn van de normale stofwisseling, volstaat de schrijver, en de rest van het artikel handelt uitsluitend over de kunstmatige cytolytischen. Sachs, die in het Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen van Kolle en Wassermann een uitgebreid artikel wijdt aan de Hämolytische Serumwirkung (Hämolysine) und Komplementbindung (Cytotoxische Sera), noemt de toxiese eigenschappen van normale sera slechts even in het voorbijgaan, Metschnikoff in het geheel niet.

Bij Friedemann en Isaac vinden wij vermeld, dat honden in stikstofevenwicht, die geen koolhydraten erbij krijgen, door onderhuidse inspuiting van 175 tot 200 cc. paardeserum vaak sterven na ongeveer 2 dagen. Een dergelijke experimentele ketose verdiende echter m.i. meer, beschreven te worden bij de pathologie van de diabetes mellitus, dan onder de rubriek: „Giftwirkung des artfremden Eiweisses”, waarin de schrijvers haar onderbrengen.

Heilner nam proeven over de werking van grote doses vreemd serum op konijnen. Deze verdragen volgens hem de („wenigstens einmalige”) onderhuidse inspuiting van een dosis vers paardeserum, gelijk aan een achtste van hun lichaamsgewicht, zonder enig nadeel.

Wij zoeken echter vooral naar de vermelding van voor *caviae* toxiese werking van (lieft *menselijke*) sera. Hierover verscheen in 1929 een publicatie van mej. Ramsdell en Davidson. Zij gaven menseserum in een volumen van 4 cc. intraveneus. Hun conclusie luidt, dat *elk* vers menselijk serum voor *caviae* toxies is, echter nooit meer na drie dagen. Dit kan waar zijn voor intraveneuze toediening, het geldt echter zeker niet voor intraperitoneale. Het bloed van mensen, behandeld met antiserum, bleek een verhoogde toxiciteit te bezitten, die ook het grootst is als het serum vers wordt ingespoten. De verschijnselen der proefdieren lijken op die van anaphylaxie. Reeds in 1907 schreven Gottlieb en Lefmann over „die Giftstoffe des artfremden Blutes”, en vermeldten, dat intraveneuze toevoer hiervan soms vergiftigingsverschijnselen teweeg bracht, die berustten op snelle haemolyse. Zij vermeldten echter tevens, dat het zelfde effect bereikt kon worden met herhaaldelijk in

physiologische zoutoplossing gewassen *chromocyten*: het serum was dus blijkbaar niet het toxische agens. Dit laatste zochten zij in de lipoiden der *chromocyten*. Over door serum veroorzaakte *haemolyse*, die intussen *ogenblikkelijk* optredende vergiftigingsverschijnselen geeft, die in ons kader minder interesseren, is veel geschreven.

Carré en Vallée menen aangetoond te hebben, dat de toxische bestanddelen der normale sera producten zijn van de *leucocyten*, en de „globulicide” eveneens. Die sera, die het sterkst haemolyties werkten op gewassen caviachromocyten, waren ook het meest toxisch voor caviae. Met mensesera experimenteerden deze onderzoekers helaas niet. Als merkwaardige bijzonderheid zij vermeld, dat zij zonder bezwaar doses van 30 en 32 cc. in de buikholte van caviae zeggen ingespoten te hebben!

Vóór hen hadden Schütze en Scheller uitgemaakt, dat het nu juist het *serum* was, dat giftig kon werken, n.l. bij inspuiting van gedefibrineerd geitebloed bij konijnen. Chromocytensuspensies daarentegen verdroegen de dieren intraveneus zonder bezwaar! Zo komen wij tot de enigszins povere slotsom, dat tans nog de in 1907 geschreven woorden van Rissling met luider stemme herhaald verdienen te worden, waar hij, sprekende over het nut der „Immunsera”, het „unbedingt erforderlich” noemt,

„dasz zunächst unsere Kenntnisse von der Biologie des „normalen Serums abgerundeter und vollständiger werden; „denn erst unter genauester Berücksichtigung der normalen „Verhältnisse der Serumbeschaffenheit wird eine Beurteilung „des abweichenden Verhaltens möglich sein. Bisher liegen „nur vereinzelte Mitteilungen vor, welche die Biologie des „normalen Tierserums betreffen” (l.c. pag. 364).

Schadelike gevolgen van seruminspuiting bij de mens.

Het litteratuuronderzoek naar toxische werking van serum bracht ons tot een verrassend resultaat, dat hier meegedeeld wordt, al staat het slechts in meer verwijderd verband met onze proeven. De litteratuur van de laatste jaren bevat namelijk verscheidene mededelingen over schadelike gevolgen van seruminspuitingen, waargenomen bij de mens. Hiermee zijn niet bedoeld de *acute*, foudroyante gevolgen, die enkele malen

zijn beschreven, maar de „late” gevolgen, die gewoonlijk gezien zijn ongeveer ten tijde van het uitbreken van de serumziekte of later, en die vooral in Frankrijk zijn gepubliceerd, maar ook in Amerika. Passen deze al minder goed in dit hoofdstuk, daar zij met toxiciteit van serum voor caviae niet te maken hebben, in het kader van onze algemene beschouwingen zijn zij ten zeerste op hun plaats en hier vervullen zij nog een des te belangwekkender rol, omdat de verschijnselen, waarvan in de bedoelde publicaties sprake is, *van neurologiese aard* zijn. De eerste Amerikaanse publicatie over dit onderwerp is van de hand van F o s t e r K e n n e d y en draagt de titel: „Certain Nervous Complications following the Use of Therapeutic and Prophylactic Sera” (1929). Hij deelt mede, dat dergelijke aandoeningen vóór hem nog niet zijn gepubliceerd in de Amerikaanse literatuur, daarentegen wel in Frankrijk, doch ook daar voor het eerst in 1926 (wij vonden echter oudere Franse publicaties vermeld). K e n n e d y dan zag een aantal gevallen in de twee jaren, die aan zijn publicatie voorafgingen, en wel één met *fulminante cerebrale verschijnselen*, twee met aandoeningen van de plexus brachialis en nervus circumflexus, twee met eenzijdige verlamming van de nervi thoracales longi en één met algemene polyneuritis. Schrijver acht twee verschillende oorzaken mogelijk en wel toxiciteit van het serum en urticariëel oedeem van het perineurale weefsel. Uit de casuïstiek vermeld ik, dat schrijvers patiënten leeftijden hadden van resp. 11, 18, 12, 15, 21 en 34 jaar, dat zij waren behandeld met anti-roodvonkserum (twee-), anti-tetanusserum (driemaal) en anti-typhusserum (-vaccin?). Wat de „incubatietijden” betreft, vind ik vermeld: 4 dagen, enkele dagen, 7 dagen, 1 dag (na reïnjectie). In vier gevallen worden nadrukkelijk verschijnselen vermeld, die horen bij de serumziekte. Tenslotte neem ik van het eerste geval enige nadere bijzonderheden over:

Een kind van 11 jaar werd behandeld met serum tegen roodvonk. Na 4 dagen werd het ziek met urticaria, koorts en meningeale verschijnselen. Vervolgens traden op aphasia, rechtszijdige partiële hemiplegie, homonyme hemianopsie, alexie en sterke stuwingspapillen. Bij lumbale punctie werd verhoogde druk gevonden en 14 lymphocyten per kubieke mM. Na 4½ week was de patiënt genezen, dank zij toediening van atropine, adrenaline en glyose intraveneus. Schrijver, die blijkbaar de apotheker een warm hart toedraagt, zou echter op het tijdstip van zijn publicatie grote doses coffeine gegeven hebben.

In het hier besproken artikel wordt verwezen naar een

dissertatie, getiteld: „Les Paralysies Post-Sérothérapiques,” in 1926 in Parijs verdedigd door de Roemeen C a r n i o l. Op bladzijde 14 van dit geschrift uit deze zich als volgt: „Chaque jour, la littérature s'enrichit d'un nouveau fait. Les paralysies post-sérothérapiques paraissent augmenter de fréquence”. Dat „chaque jour” moet nu wel cum grano salis opgevat worden; maar in elk geval kan hij wijzen op verschillende publicaties en mededelingen over dergelijke aandoeningen. Hij beschrijft 24 gevallen en onderscheidt vier typen: type de paralysie amyotrophique des membres supérieurs; type de névrite localisée, paralysie radiale, névrite du sciatique poplitée externe, névrite optique; type de polynévrite; type pseudo-tabétique. Alleen het eerste type wordt uitvoeriger beschreven; hiertoe behoort trouwens de meerderheid (15) van de gevallen. Haast altijd traden tevens verschijnselen van serumziekte op; slechts in drie gevallen ontbraken deze. De neurologiese verschijnselen werden gezien „vers le huitième jour” na de seruminjectie; het eerst kwamen pijnen, daarna motoriese stoornissen, die eerst uitgebreid waren, later zich beperkten en een radiculair karakter kregen. Deze verminderden zeer langzaam, soms nog na een of twee jaren. In tegenstelling met F o s t e r K e n n e d y, die herhaaldelijk van volledig herstel spreekt, zegt C a r n i o l: „il reste toujours des impotences permanentes”. Wat de pathogenese betreft, vermeldt deze dezelfde twee theorieën als gene; als verdediger van het toxiese serum noemt hij L h e r m i t t e, als auctor van de hypothese van het (peri)neurale of (peri)medullaire oedeem zijn promotor S i c a r d, die een bijzondere belangstelling voor dit onderwerp schijnt te hebben. S a i n t o n schijnt dan nog te menen, dat in enkele gevallen een centrale oorsprong moet worden aangenomen.

Hoewel m.i. de differentiële diagnostiek vollediger had behoren te zijn, en met name lues en metaluetiese aandoeningen herhaaldelijk niet uitgesloten zijn, blijven er toch ongetwijfeld verscheidene gevallen over, waarbij men wel niet anders kan dan aannemen, dat inderdaad de seruminjectie de oorzaak is geweest van de verschijnselen.

In deze mening wordt men nog versterkt door de lezing van de dissertatie van P e t i t (Nancy, December 1925), die hetzelfde onderwerp aanmerkelijk grondiger behandelt. Deze schrijver vermeldt niet minder dan 39 gevallen, en toont duide-

lik aan, dat noch de soort van het serum (tegen tetanus, diphtherie, pneumococcen, streptococcen, tuberculose), noch de plaats van inspuiting (onder de buikhuid, intramusculair in arm of been) essentieel is, en dat de zenuwaandoening zowel in de bovenste als in de onderste extremiteiten gelocaliseerd kan zijn, hoewel het eerste meer voorkomt. Sommigen van de getroffen en hadden reeds eerder een seruminspuiting gehad, andere nimmer.

In de Presse Médicale van 19 November 1927 wijdde Faure-Baulieu een kliniese les aan dit onderwerp. Hij beschreef een 52-jarige patiënt, die 10 dagen na een injectie van serum antitetanicum ter plaatse van de injectie een handpalmgrote urticaria-eruptie kreeg, zonder verdere verschijnselen van serumziekte. Deze verdween na 48 uur; toen traden plotseling zeer hevige pijnen in alle ledematen op, na korte tijd gevolgd door een verlamming van schouderspieren en parese van vingerbuigers. Na 14 dagen bestond duidelijke atrophie van schouderspieren met functiestoornis, ook van duim en wijsvinger. Ook waren er sensibiliteitsafwijkingen. Het verloop wordt niet vermeld. Volgens schrijver waren ten tijde van zijn publicatie ongeveer 30 gevallen beschreven; wij hebben gezien, dat Petit tot een hoger getal komt.

Tenslotte verdient nog vermelding een zeer recente publicatie (April 1932) van de Amerikaan Forrest Young. Zijn patiënt, een kleermaker van 40 jaar, stak zich een naald in de linker middenvinger en werd intramusculair met antitetanusserum ingespoten in de linker bovenarm; vier dagen later trad een zware serumziekte op; 7 dagen na het begin hiervan bleek abductie van de rechterarm onmogelijk; ook traden sensibiliteitsstoornissen op. Na een maand werd, na psychiatries consult, de diagnose: hysterie gesteld; 17 dagen later was er echter een duidelijke paralyse van de N.axillaris met atrophie en ontaardingsreactie! Later ontstond centrale doofheid aan het rechter oor. Uit de litteratuur verzamelde de schrijver 50 gevallen; hij noemt echter noch de mededeling van Faure-Baulieu, noch het proefschrift van Carniol. Het merkwaardigst zijn voor ons de 7 gevallen, die hij uit de litteratuur vermeldt, waarbij verschijnselen van de kant van het *centrale zenuwstelsel* op de voorgrond traden. Helaas ontbrak mij de tijd, om deze gevallen, alle gepubliceerd in tijd-

schriften, die ik niet onmiddellijk ter inzage kon krijgen, in het origineel na te gaan. Young vermeldt, dat het, op twee uitzonderingen na, allen patiënten waren met meningitis cerebrospinalis, die herhaaldelijk waren ingespoten met serum, zowel intraveneus als intralumbaal. Eén van die uitzonderingen is het bovenvermelde geval van Kennedy.

Wij moeten dus concluderen, dat

na seruminspuitingen een zeer enkele maal aandoeningen van periphere zenuwen, hersenen of ruggemerg voorkomen, en dat deze veroorzaakt worden door het „niet-specifieke” bestanddeel van het serum.

Ziektegeschiedenissen.

I. 1) J. K., ♀, 5 jaar, opgenomen 23 Februarije 1930.

Anamnese. Patiënt is 11-II-1930 gevaccineerd. Was toen geheel gezond. Eerste 5 dagen na vaccinatie geheel gezond. Daarna wat hangerig geworden, klaagde soms over pijn in de rug. Tiende dag na vaccinatie koorts, werd suffer, nu en dan weer helderder, heeft geen stuipen gehad, wel soms trekkingen in linker arm. Volgende dag gebraakt, toenemende sufheid. Vandaag (12de dag na inenten) in het geheel niet meer reagerend op toespreken, hoge temperatuur, trekkingen in de armen en handen. Patiënt heeft plus minus 1 jaar geleden waterpokken gehad.

Status Praesens. Bij opname volkomen bewusteloosheid, incontinentie van urine en faeces, trekkingen in beide armen en handen; de extremiteten zijn zeer hypertoniques, zodat de benen in het geheel niet, de armen nauweliks te buigen zijn. Absoluut geen reactie meer op pijnprikkels. Temperatuur 40°.2. Pols: regelmatig, aequaal, nog goed van vulling en spanning. Ademhaling iets versneld, niet dyspnoies. Voedingstoestand goed. Huidkleur wat bleek, niet cyanoties of icteries. Huidturgor goed. Slijmvliezen idem.

Hoofd: Geen vormafwijkingen. Ogen: Pupillen gelijk, wijd, rond, reageren op licht. Oogbewegingen niet na te gaan. Geen nystagmus of strabismus. Geen ptosis. Facialis: linker gelaatshelft hangt iets. Oren: geen afwijkingen zichtbaar. Mond en keel: tong wordt niet uitgestoken. In keel geen afwijkingen.

Hals: Geen nekstijfheid.

Thorax: Bij percussie en auscultatie aan pulmones geen afwijkingen te vinden. Cor niet vergroot of verplaatst, tonen zuiver. Vorm van thorax normaal.

Abdomen: Niet opgezet of ingetrokken. Nergens pijn bij druk. Hepar en lien niet palpabel. Buikhuidreflex positief. Dermografie afwezig.

¹⁾ Aan Dr. J. Hekman, geneesheer-directeur van het Gemeenteziekenhuis aan de Bergweg te Rotterdam, dank ik de ziektegeschiedenissen I—V; hij was ook zo vriendelijk, het bloed van de patiënten te zenden.

Extremiteten: Op linker bovenarm drie sterk ontwikkelde pokpuisten met grote zwarte korsten.

Zo af en toe trekkingen in armen; sterke hypertonie, reflexen verhoogd. Benen zeer sterk hypertonies, voeten in spitsvoetstand; benen nagenoeg niet te buigen. Knie- en Achillespeesreflexen aanwezig. Grote teen staat vaak dorsaalwaarts gelecteerd. Reflexen van Babinski, Poncet-Oppenheim sterk positief.

Historia morbi. Het kind krijgt 's avonds nog 20 cc. citraatbloed van vader intramusculair.

24—II. 's Morgens 10 cc. serum intramusculair ingespoten; eveneens 's avonds. Kind nog volkomen bewusteloos; geen trekkingen meer. Verder toestand idem. 's Avonds temperatuur sterk gedaald.

25—II. Temperatuur normaal. Kind reageert weer iets op pijnprikkels, doet zo af en toe de ogen open, is nog incontinent; wil niet drinken. Reflex van Babinski nog sterk positief. Pupillen wijd, maar reagerend.

26—II. Kind is ietsje meer bij, reageert een enkele maal op de vraag om de tong uit te steken; ligt nu vaak met ogen open; heeft duidelijke hyperaesthesie van de benen en armen. Wil niet drinken.

27—II. Kind is nog wat meer bijgekomen; wil evenwel nog niet drinken, volgt nu zo af en toe een blinkend voorwerp, grijpt er nog niet naar. Babinski beiderzijds nog sterk positief. Nog sterke hypertonie van de armen, maar vooral van de benen. Geen Kernig of nekstijfheid.

28—II. Bewustzijn nog idem. Reflex van Babinski rechts nog wel, maar zwak aanwezig, links nog sterk.

3—III. Kind is nu volkomen helder, reflex van Babinski beiderzijds nog aanwezig.

6—III. Reflex van Babinski rechts afwezig, links nog zwak positief. Kind is geheel helder, speelt weer, praat nog wat langzaam.

12—III. Normale reflexen, kind is levendig; spreekt nu goed.

14—III. Kind staat op. Lopen gaat nog wat spasties.

22—III. In goede toestand ontslagen.

II. M. K., ♂, 3 jaar, opgenomen 28 Augustus 1929.

Anamnese. Patiënt is 16 Aug. ingeënt op het vaccinatiebureau Roemer Visscherstraat. Patiënt is niet hangerig geweest en is 26 Aug. acuut ziek geworden. Hij had toen 39^o.8. Ook 27 Aug. had patiënt hoge koorts en was somnolent. Patiënt heeft niet gebrakt; heeft lichte hoofdpijn gehad. 28 Aug. 's morgens is pat. hier opgenomen. Nog drie gezonde broertjes en zusjes thuis. Geen tuberculose in de familie.

Status Praesens. Bij opname heeft pat. op de linker arm drie sterk ontwikkelde pokpuisten. Pat. is somnolent en heeft duidelijke nekstijfheid. Kernig is beiderzijds zwak positief. Babinski is noch rechts, noch links op te wekken. Patellairreflexen beiderzijds laag. Pupillen reageren op licht.

Aan cor en pulmones geen afwijkingen. Abdomen niet opgezet. Buikwandreflex laag.

Historia Morbi.

28—VIII. Pat. krijgt nog 's avonds 10 cc. serum van de vader, die ook 14 dagen geleden gevaccineerd is, intraveneus.

3—IX. Pat. heeft geen Babinski meer. Is goed bij, speelt evenwel nog niet, praat ook nog niet. Wil liefst liggen, niet opzitten.

8—IX. Speelt wel, praat weinig en heel langzaam. Zit nu ook.

12—IX. Ontslagen. Zal thuis in bed blijven voorlopig.

III. T. V., ♂, 6 jaar, opgenomen 21 Augustus 1929.

Anamnese. Pat. is drie jaar geleden hier geopereerd aan de blinde darm. Pat. is 7 Aug. gevaccineerd op het vaccinatiebureau Roemer Visscherstraat. 15 Aug. heeft pat. koorts gehad. 16 Aug. is pat. nog naar school geweest. Zaterdag 17 Aug. was pat. niet goed. Maandag 19 Aug. weer naar school. Maandagavond hoge koorts gekregen. Pijn in de nek en hoofdpijn. Niet gebrakt. Familieanamnese geen bijzonderheden. Bij opname heeft pat. matige nekstijfheid. Kernig beiderzijds aanwezig, evenals Babinski. Pat. was zeer somnolent. Geen oogspierverlammingen. Patellairreflexen aanwezig.

Status Praesens. Pat. is compos mentis; ligt actief te bed, is niet anaemisch, niet cyanotisch, niet icterisch. Voedingstoestand goed. Lichte nekstijfheid. Pupillen reageren op licht en convergentie. Geen nystagmus. Oogspieren intact. Facialis intact.

Mond: tong wordt recht uitgestoken, geen tremor, is beslagen.

Pharynx: geen bijzonderheden.

Hals: schildklier niet vergroot, geen abnormale pulsaties. Lichte nekstijfheid.

Pols: regulair, aequaal, goed van vulling en spanning.

Lymphklieren: geen zwellingen.

Thorax: symmetries gebouwd, wordt symmetries bewogen. Pulmones: percussietoon links en rechts gelijk; auscultatie: links onder clavicula scherper ademgeluid dan rechts, links onder wat piepen; achter geen bijzonderheden.

Cor: hartfiguur niet vergroot; auscultatie: tonen goed, geen souffles.

Abdomen: niet opgezet, geen défense, geen drukpijn. Rechts lidteken van appendix-operatie. Percussie: geen bijzonderheden. Lever en milt niet te palperen.

Extremiteten: op rechter arm pokpuisten. Aan de benen geen oedeem. Kniepeesreflex beiderzijds verhoogd, evenals Achillespeesreflex. Beiderzijds Babinski. Kernig positief; verder zijn de extremiteiten spastisch.

Historia Morbi.

22—VIII. Pat. kreeg 10 cc. serum van de moeder intraveneus.

24—VIII. Temp. normaal. Kind nog zeer somnolent.

3—IX. Langzamerhand verbetering; kind speelt nu wat, spreekt weinig en langzaam; Babinski negatief. Temp. steeds goed.

10—IX. Op geweest; loopen nog wat spastisch. Praat nog weinig. Speelt evenwel de geheele dag.

12—IX. Ontslagen.

IV. P. v. V., ♀, 5 jaar, opgenomen 26 Augustus 1929.

Anamnese. Patiënt is 13 Aug. gevaccineerd op het vaccinatiebureau Roemer Visscherstraat. Verleden week is zij hangerig geweest. Zaterdagochtend heeft zij nog gespeeld; Zaterdagavond (24 Aug.) werd zij ziek met hoge koorts (tot 40°). Zij braakte die avond, later niet meer, en heeft sinds Zaterdag niet meer gegeten. Op die dag is pat.

ook slaperig geworden. Hoofd achterover. Zou niet over hoofdpijn geklaagd hebben. Moeder heeft waarschijnlijk tuberculose. Pat. is vroeger nooit ziek geweest.

Status Praesens. Bij opname heeft pat. nekstijfheid. Geen oogspierverlammingen. Tong wordt recht uitgestoken. Geen facialisparalyse. Kernig beiderzijds positief, patellairreflexen zwak. Aan beide benen Babinski. Het kind is zeer somnolent. Aan cor en pulmones geen afwijkingen. Heeft drie flinke pokpuisten gehad met veel reactie.

Historia Morbi.

26—VIII. 10 cc. serum van de vader intraveneus ingespoten.

27—VIII. 8 cc. serum van de vader intraveneus ingespoten.

3—IX. Jongen blijft nog lang wat somnolent, spreekt heel weinig en zeer langzaam. Babinski beiderzijds afwezig.

10—IX. Is levendiger geworden, speelt nu geregeld, spreekt nog zeer langzaam.

18—IX. Is op. Lopen gaat nog niet al te best.

23—IX. Ontslagen. Lopen gaat nu heel aardig. Toch spreekt patiënt nog steeds langzaam.

V. E. K., ♀, 6 jaar, opgenomen 28 Augustus 1929.

Anamnese. Pat. is 13 Aug. gevaccineerd op het bureau van Oldenbarneveldtstraat. 16 Aug. heeft zij koorts gekregen, 19 Aug. had zij een temp. van 40 graden C. Braakte toen niet en had geen hoofdpijn. Toen is pat. tot 24 Aug. goed geweest. Die dag kreeg zij weer hoge koorts, hoofdpijn en heeft zij gebraakt. Geen eetlust. 's Avonds werd zij somnolent. Pat. is vroeger nooit ziek geweest. Familie-anamnese geen bijzonderheden.

Status Praesens. Bij opname maakt pat. een zeer somnolente indruk. Lichte nekstijfheid. Pupillen reageren op licht. Kernig beiderzijds aanwezig. Patellairreflexen zijn laag. Links Babinski. Buikwandreflex aanwezig. Pat. heeft 3 pokpuisten op de linker arm, met een vrij sterke reactie. Cor en pulmones geen afwijkingen.

Historia Morbi.

28—VIII. Pat. kreeg 10 cc. serum van de moeder intraveneus.

29—VIII. Pat. kreeg 10 cc. serum van de moeder intraveneus.

3—IX. Pat. is nog wel stil, praat nog niet veel, is echter geheel compos. Geen nekstijfheid meer. Geen Kernig. Babinski links nog zwak aanwezig.

6—IX. Kind praat iets meer, eet en drinkt goed, is heel helder. Babinski beiderzijds afwezig.

10—IX. Nog steeds wat stil kind, dat evenwel geregeld speelt.

17—IX. Heeft nog geregeld subfebrile temperatuur gehad. Oorzaak? Is nu op. Lopen gaat tamelijk goed. Pat. praat nu ook meer.

23—IX. Ontslagen. Algemene toestand zeer goed. Spreken gaat nu gewoon, lopen normaal.

VI 1). d. G., ♀ 13 jaar, venapunctie 22 Augustus 1929.

Anamnese. Pat. was in 1920 in „Voorgeest” opgenomen, op bijna vierjarigen leeftijd. Haar familie-anamnese biedt geen enkele

¹⁾ Overgenomen uit het artikel van Dr. Querido in het Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 74, 1930, pag. 1047 vgg.

bijzonderheid. Op den leeftijd van 3 maanden kreeg zij toevallen, zonder dat daarvoor eenige oorzaak was op te geven. Deze zijn sindsdien met geregelde tusschenpoozen terug gekomen. Bij een toeval was zij bewusteloos, blauw, incontinent, en beet wel eens op de tong. Verstandelijk bleef zij achter. Toen zij op „Voorgeest” werd opgenomen was zij reeds ingeënt, en had geen enkele ziekte gehad. Bij het lichamelijk onderzoek werden destijds geen afwijkingen gevonden.

In de jaren van haar verblijf op „Voorgeest” ontwikkelde zij zich tot een zeer trage en geremde epileptica. Bijzondere voorvallen en ziekten zijn niet te vermelden.

Vaccinatie op 16 Augustus. Pat. kreeg niet drie, doch vier schrapjes, daar er een te diep was geweest en bloedde.

In den avond van 21 Augustus klaagde pat. over hoofdpijn; op 22 Augustus bleek zij hooge koorts te hebben en was zij zeer suf. De pupillen waren wijd en reageerden traag. De tonus der extremiteiten was laag, er was geen nekstijfheid; de peesreflexen waren zeer laag, er was geen reflex van Babinski. Voortdurend zag men kleine trekkingen in de handen, links meer dan rechts. De schrapjes der inenting vertoonden geen reactie, en waren niet anders dan genezende krabdefecten. Om de schrap, die te diep was geweest, was een kleine bloeditstorting te zien.

Aan de inwendige organen waren geen afwijkingen te vinden. Haar laatste toeval was op 19 Augustus geweest.

In de urine was eiwit noch suiker, geen sediment en een negatieve diazo-reactie. Bij de lumbaalpunctie bleek de druk 25 cM. water te bedragen; het vocht was helder en kleurloos en bevatte 3 cellen per mm^3 ; de reacties van Nonne en Pandy waren negatief. Het vocht was steriel. Onderzoek van het bloed gaf het volgende beeld: 4200000 roode, en 9000 witte bloedcellen, waarvan 17 staaf- en 69 segmentkernigen, 4 eosinofielen, 6 monocyten en 4 lymphocyten per honderd. Geen toxische korreling.

Op 23 Augustus kreeg zij in den vroegen ochtend een typischen toeval. In den loop van den dag nam de sufheid toe, en was zij zeer hypotoon. Over armen en beenen gingen voortdurend kleine trekkingen. De reflexen aan de beenen waren afwezig, links was soms de reflex van Babinski positief. De pols was klein en snel. Laat in den middag werden links onder het sleutelbeen tympanie en vochtige rhonchi gehoord, links en rechts achter bronchitische geruischen.

Op 24 Augustus was patiënte zeer benauwd en diep-somnolent. Gelaat, handen en voeten waren cyanotisch. Zij had geen trekkingen meer, de neurologische toestand bleef hetzelfde. Er was nu ook links achter duidelijke tympanie te hooren. Van 22 Augustus af was de koorts voortdurend hoog geweest.

Patiënte overleed vroeg in den ochtend van 25 Augustus.

De lijkopening had twee uur na den dood plaats. Aan het verslag ontleen ik het volgende:

Op den linker arm zijn 5 duidelijke litteekens van een geslaagde enting. Op den rechter arm 4 met korstjes bedekte schrapjes, waarvan een aan een zijde door een verkleurde bloeditstorting omgeven is.

Aan de inwendige organen van borst- en buikholte zijn de volgende afwijkingen te vermelden: broncho-pneumonische haarden in boven- en onderkwab van linker long, parenchymateuse degeneratie van hart, nier en lever.

Het schedeldak vertoont geen afwijkingen, de dura mater is gespannen en bloedrijk, de sinus long. is leeg. De pia mater is zeer vochtig, helder en doorzichtig. De windingen zijn afgeplat, de groeven nauw. De vaten zijn sterk overvuld, en zeer bloedrijk. Vooral in de witte stof van de hemisferen der groote hersenen worden een groot aantal punten gezien, waarvan niet te zeggen is, of het overvulde vaten dan wel bloedingen zijn.

De verschillende bijholten van den schedel vertoonen geen afwijkingen. Het ruggemerg werd niet geseceerd.

Microscopisch onderzocht werden bijnieren, longen en hersenen.

In de bijnieren werd, behalve hyperaemie, niets bijzonders gezien. De onderzochte stukjes van de linkerlong vertoonden het typische beeld van de bronchopneumonie, met ophooping van witte en roode bloedcellen in de alveolen, vervette en necrotische afgestooten epitheelcellen, en infiltratie van leucocyten in het bindweefsel der septa.

In de hersenen werden afwijkingen gevonden aan de pia mater, de vaten, en het nerveuse parenchym.

A. De pia mater is in de omgeving der bloedvaten met cellen geïnfilteerd en wel met lymphocyten en histocyten. Deze infiltratie is overal gering. Het endotheel van het vlies is steeds intact, er is geen bindweefselwoeking. Verschillende vaten zijn met zeer versche thrombi gevuld.

B. Zonder uitzondering zijn de vaten in alle onderzochte gebieden sterk verwijd. Bovendien zijn van een aantal vaten de wanden geïnfilteerd, en wel de adventitia en de daarbuiten liggende ruimte van Virchow-Robin. Het infiltraat bestaat hoofdzakelijk uit lymphocyten met een enkele plasmacel. Soms is het zeer gering, soms ook een dichte celophooping, die zich echter nooit buiten de peri-vasculaire ruimte uitstrekt, en dus niet in het nerveuse parenchym doordringt. Tusschen de genoemde cellen liggen hier en daar erythrocyten en in het Nissl-beeld groen gekleurde pigmentklompjes, waarvan ik den aard niet nader heb vastgesteld. Het vaatendotheel is steeds intact.

C. De afwijkingen aan het zenuwweefsel zijn van verschillenden aard. Rondom een aantal bloedvaten, en wel uitsluitend om capillairen of prae-capillairen, vindt men grootere of kleinere celophooping. Deze bestaan uit gewoekerde en gezwollen microgliacellen, waartusschen soms een enkele leucocyt te zien is, althans een cel, die de oxydase-reactie geeft. De protoplasmatische glia is in de omgeving van zulk een hardje meestal ook toegenomen, maar vertoont geen sterke reactie. De hardjes komen uitsluitend in verband met bloedvaten voor, die zelf echter niet veranderd zijn. Men vindt deze hoofdzakelijk in de witte stof van de hemisferen der groote hersenen, en zij komen ook, hoewel sporadisch, voor in de onderste schorslaag. In de basale ganglia heb ik er geen gevonden, evenmin in mesencephalon en pons. In het merg van de kleine hersenen kwam een enkel hardje voor. Het ependym der hersenholten is intact. Een uitbreiding in de nabijheid der ventrikels heb ik niet opgemerkt.

Wanneer men van een blokje weefsel op elkaar volgend vriescoupes kleurt op cellen en op vezels, dan blijkt het, dat op de plaats van deze celhardjes de zenuwvezels gedegeneerd zijn. Soms zijn zij geheel verdwenen, of, wanneer zij nog aanwezig zijn, zijn deze afgebrokkeld en aan het eind knopvormig gezwollen.

De zenuwcellen van de schors verkeeren in verschillende stadia van zwelling, echter niet heel sterk. Het aantal trawantcellen is in de diepe schorslagen toegenomen; op verschillende plaatsen vond ik, ook in de hogere schorslagen, neuronophagie. In de substantia nigra was een opmerkelijke degeneratie van pigmenthoudende cellen te zien. Aan de cellen van andere grijze centra vond ik geen afwijkingen.

In de onmiddellijke nabijheid der hersenhouten, en wel hoofdzakelijk rondom voor- en achterhoorns van de zijventrikels, kwamen partijen gewonden kanaaltjes voor, die uit één laag cylindercellen waren opgebouwd. Deze kanaaltjes, die oppervlakkig den indruk maakten van klierbuisjes, lagen in geheel normaal hersenweefsel, dat geen reactie vertoonde.

VII. ¹⁾ J., ♂, 62 jaar, venapunctie 30 Augustus 1929.

Ziektegeschiedenis: Een 62-jarige bootwerker J. was 16 Augustus j.l. ingeënt; vóórdien was dat reeds 2 maal gebeurd, nl. op 4- en op 34-jarigen leeftijd. Op den linkerbovenarm was een kleine korst aanwezig van een koepok; 27 Augustus deed hij 's avonds ongerijmde dingen en wist geen verklaring van zijn vreemd gedrag te geven. Hij was echter nog wel bij kennis. Den volgenden dag (28 Augustus) kreeg hij koorts en werd hij slaperig. Bij binnenkomst in het ziekenhuis was hij bewusteloos; er waren pathologische reflexen. De ademhaling was volgens het type van Cheyne-Stokes. Het lumbaalvocht stond niet onder verhoogden druk; het suikergehalte was 0.080, de reactie volgens Nonne was negatief; het cellenaantal was niet vermeerderd. In het bloed was ruim 1 gram ureum per liter. De urine bevatte een spoortje eiwit. De reactie van Wassermann was in het bloedserum 40 pct. positief. De koorts liep op tot 39.3 C. De patient was slap, doch niet verlamd en stierf in coma op 31 Augustus 1929.

Lijkschouwing. S. Z. B. W. 77—1929. 2 September 1929. (52 h. p. m.). Bekort verslag:

Aan de organen van borst- en buikholte worden de volgende afwijkingen waargenomen: de rechter long vertoont, in de onderkwab, catarrhale bronchopneumonische haarden; in de maag is een stervormig litteken van een vrij groote zweer aan de kleine curvatura. De schors der nieren is iets te smal. In den rechter testis is bindweefselvermeerdering. In de aorta zijn, in het buikgedeelte, enkele atheromateuse plaques.

De schedelkap is dik. De dura mater is niet gespannen en normaal. De piale vaten zijn niet bijzonder sterk met bloed gevuld. De basale slagaderen zijn normaal. De hersenen zijn iets te week en worden gefixeerd. De gyri zijn niet smal of breed; de sulci zijn normaal. Op de sneevlakte wordt er geen afwijking met het bloote oog gezien. De bijholten van den schedel zijn volkomen normaal. Het gewicht der hersenen is te gering (1050 gram). Aan het ruggemerg worden, bij macroscopische bezichtiging, geen afwijkingen gezien.

Bacteriologisch onderzoek: Uit de milt worden geen pathogene micro-organismen gekweekt.

¹⁾. Overgenomen uit het artikel van Dr. van Rijssel, Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde 74, 1930, pag. 1858 en 1859.

Histologisch onderzoek: De nieren geven het beeld te zien van een lichte atherosclerosis. Er zijn in de schors haardjes met iets meer bindweefsel dan oorbaar is, enkele lymphocyteninfiltraten en, in de daarbij liggende kanaaltjes, cylinders. Er zijn glomeruli te zien, die volkomen hyaliene zijn; andere hebben een verdikte bindweefselkapsel. Veel kleine slagaderen zijn nauw geworden door sclerosis.

De pokpuist van den arm laat nog duidelijk het blaasje herkennen, terwijl in de subcutis talrijke kleincellige infiltraten en bloedvaten te zien zijn.

De witte stof der hersenen vertoont geen spoor van „softening” of demyelinisatie. Wel zijn er, in enkele vaatwanden, lymphocyten- en plasmacellen-ophooping, maar nergens belangrijke gliawoekeringen om de vaten.

De schors der hersenen geeft in de frontale kwab in het bijzonder, maar ook wel in de temporale, pariëtale en occipitale kwab, kleine infiltraten van lymphocyten te zien. Er zijn ook wel eens enkele gliacellen bij het infiltraat, maar meestal is het maar één laag infiltraatcellen, die in den wand of tegen den wand van een haarvat aanliggen.

Zoo hier en daar zijn ook wel groepjes infiltraatcellen om of tegen een gangliëncel gelegen, zonder dat nu met zekerheid gezegd mag worden, dat hier duidelijke neuronophagie te zien is. Uitval van gangliëncellen is ook niet duidelijk waar te nemen. Langs de pia mater liggen vele corpora amylacea en er zijn enkele infiltraten in het weke hersenvlies te zien. In de basale gangliën zijn enkele lymphocyteninfiltraten, evenzoo in de substantia nigra, de pons, en de medulla oblongata. Langs de ventrikels en aan de buitenoppervlakte ziet men veel corpora amylacea; in het verlengde merg ziet men er ook veel om de inwendige bloedvaten liggen.

In het ruggemerg (cervicale, dorsale en lumbale) worden geen afwijkingen van ontstekingsachtigen aard gezien, evenwel talloze corpora amylacea in alle mogelijke gebieden. Degeneraties der achterstrengen worden niet waargenomen.

VIII. ¹⁾ C. H., ♀, 5 jaar, venapunctie 21 Mei 1930.

Anamnese. Patiënt is een van 9 kinderen uit een arbeidersgezin. In de familie komt geen tuberculose of zenuwziekte voor, alleen is de moeder zenuwachtig, evenals drie kinderen, die daarbij lacherig zijn; onder deze drie hoort patiënt ook.

Tot haar derde jaar bewoonde het gezin een slechte woning, sindsdien een goede. Van de geboorte zijn geen bijzonderheden te vermelden. Over vroegere ziekten van het kind is niets bekend, speciaal niet uit de laatste tijd. Goed drie jaar geleden is patiënt ingeënt. Zij reageerde hevig: er is een lidteken te zien van 2 bij 3 c.M.!

Historia Morbi.

12—V kreeg pat. hoge koorts, hoestte wat en braakte herhaaldelijk. Hierom werd de dokter geroepen.

13—V grimasseerde patiënt.

14—V werd er wat nekstijfheid waargenomen, het teken van Kernig was positief.

¹⁾ Dr. I. van der Heijden te Rotterdam verstrekte mij welwillend de kliniese gegevens en was tevens zo vriendelijk, venapunctie te verrichten.

15—V. Babinski rechts positief. Temperatuur 39^o.3.

16—V. Temperatuur 37^o.8.

17—V. Het kind was de hele nacht en morgen zeer suf en slaperig, sliep vast. Het wilde de moeder niet in de kamer hebben. Aan het linker oog werd lichte ptosis waargenomen.

18—V. Temperatuur 38^o.0. Dr. Kramer in consult: Babinski rechts sterk positief, Oppenheim negatief, buikwandreflexen normaal, links duidelijke oogspierverlamming. Koorts ondertussen gedaald. Ziekteverloop, onregelmatige koorts, grimasseren, slaapzucht en oogspierverlamming leidden tot de diagnose: *encephalitis lethargica*.

19—V. Temperatuur 37^o.0.

20—V. Oogspierverlamming en Babinski minder sterk.

21—V. Deze verschijnselen zijn veel minder. Het kind speelt, de temperatuur is normaal.

IX. ¹⁾ A. V., ♂, 18 jaar, venapunctie 25 Julie 1930.

Patiënt is 13 Julie 1930 ziek geworden met hoofdpijn; ging echter 's avonds nog uit.

14 en 15—VII was hij suf.

16—VII werd hij van zijn werk thuisgebracht, daar hij erbij in slaap was gevallen. Hij had pijn in de benen; opvallend was het weinige knippen met de oogleden, en het diepe zuchten.

Neurologiese verschijnselen waren er niet.

25—VII was patiënt veel verbeterd.

2—VIII werd hij zeer wild en aggressief, zodat hij in een ziekenhuis moest worden opgenomen. Hier kwam hij onder behandeling van prof. Carp, die evenals Dr. van der Stoel de diagnose: *encephalitis lethargica* stelde.

Na enige weken is hij genezen ontslagen, was nog wel wat suf. Dit is evenwel ook verbeterd, zodat hij het werk kon hervatten.

Er traden geen verschijnselen van Parkinsonisme op. In October 1931 kreeg patiënt echter een licht recidief, waarbij hij een week erg stil en slaperig was en hoofdpijn had. Dit is weer geheel overgegaan. Patiënt was eenmaal gevaccineerd, op de leeftijd van 5 of 6 jaar.

De familieanamnese levert niets bijzonders op; er zijn veel broers en zusters, allen gezond, nerveus. De moeder lijdt aan asthma bronchiale. Er komen in de familie geen bijzondere kwalen voor.

X. Th. de R., ♂, 8 jaar.

In de Leidse Kinderkliniek opgenomen op 3 Maart 1930.

Diagnose: asthma bronchiale.

Van enige neurologiese aandoening is geen sprake; de reflexen zijn volkomen normaal.

XI. ²⁾ G. v. d. G., ♀, 3 jaar, opgenomen 5 April 1930.

Anamnese. Is in een emmer heet water gaan zitten. Pat. is sinds 2 dagen op de polikliniek in behandeling voor deze brandwonden op bovenbenen en billen, met tannine-omslagen.

Vanmorgen kreeg ze plotseling stuipen en was nog geruime tijd daarna niet goed bij.

Status Praesens. Zeer warm aanvoelend, temp. 37^o.71 Pols 140.

¹⁾ Gegevens en toezending van bloed dank ik aan Dr. M. van der Stoel te Voorschoten.

²⁾ Men zie de noten op pag. 52.

Tong is droog, is landkaartachtig. Urine: eiwit —, red. —, sediment: enkele erythrocyten, leucocyten, cylinders.

Op achterzijde van dijen en op de billen grote brandblaren, gedeeltelijk is de bodem door tannine zwart gekleurd.

Therapie: tannine-omslagen.

Historia Morbi.

6—IV. Temp. heden hoog, 40°. 1. Geen stuipen meer gehad.

Neurologie: Ogen, hersenzenuwen geen afwijkingen. Knie- en Achillespees-reflex beiderzijds hoog. Voetzoolreflex Strümpell.

18—IV. Brandwonden bijna genezen.

20—IV. Boorvaseline-verband op enkele kleine open plekjes.

22—IV. Ontslagen.

XII. ¹⁾ P. K., ♂, 4 jaar, opgenomen 8 Maart 1930.

Anamnese. Emmer kokend water over beide benen gehad.

Status Praesens. Voedingstoestand vrij goed. Tong licht beslagen. Gebit goed. Pupillen rond, reageren op licht en convergentie. Cor en pulmones geen afwijkingen. Temp. 38°.1, pols 104.

Abdomen: lien niet palpabel, hepar niet vergroot. Hele abdomen wat drukpijnlijk?

Brandwonden aan benen (blaren, necrotiese plekken).

Urine: eiwit zwak +, red. —.

Therapie: 3 % tannine-omslagen.

Historia Morbi.

10—III. Urine: eiwit spoor, reductie —, sediment: geen afwijkingen.

14—III. Temperatuur is nog hoog (39°.4). De wonden etteren vrij sterk. Enige korsten verwijderd. Trypaflavine-omslagen. Pat. braakt nu en dan.

21—III. Temp. is veel gedaald (37°.9). Wonden zien er schoon uit.

24—III. Trypaflavine in salicyl veranderd.

12—IV. Wonden zijn mooi granulerend. Boorzalf.

18—IV. Pellidolzalf.

22—IV. Wonden zijn geheel geëpitheliseerd. Ontslagen.

Litteratuur Hoofdstuk V.

S. Carniol, Les Paralysies Post-Sérothériques. Thèse de Paris 1926, nr. 489.

Carré et Vallée, Sur les substances toxiques des sérums normaux. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie 54, 1902, pag. 176.

R. Doerr, Allergische Phänomene. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie van Bethe, von Bergmann, Embden en Ellinger. 13. Band, Springer, Berlin, 1929, pag. 650.

M. Faure—Beaulieu, Paralysie post-sérothérique. Presse Médicale 52, 1927, pag. 1419.

U. Friedemann und S. Isaac, Weitere Untersuchungen über den parenteralen Eiweissstoffwechsel, Immunität und Ueberempfindlichkeit. Zeitschrift für Experimentelle Pathologie und Therapie 4, 1907, pag. 830.

¹⁾ Men zie de noten op pag. 52.

- R. Gottlieb und G. Lefmann, Ueber die Giftstoffe des artfremden Blutes, *Medizinische Klinik* 3, 1907, pag. 414.
- E. Heilner, Ueber die Wirkung grosser Mengen artfremden Blutserums im Tierkörper nach Zufuhr per os und subkutan. *Zeitschrift für Biologie* 32, 1908, pag. 26.
- V. Hutinel, Sérothérapie et anaphylaxie dans la méningite cérébro-spinale. *Presse Médicale* 1910, pag. 497.
- Foster Kennedy, Certain Nervous Complications following the Use of Therapeutic and Prophylactic Sera. *American Journal of Medical Sciences* 177, 1929, pag. 555.
- J. Lhermitte, Paralysies amyotrophiques dissociées du plexus brachial à type supérieur, consécutives à la sérothérapie antitétanique. *Revue Neurologique* 26, 1919, pag. 894.
- J. Lhermitte, Les paralysies amyotrophiques post-sérothériques. *Paris Médical* 51, 1924, pag. 221.
- E. S. London, Der gegenwärtige Stand der Lehre von den Cytolysinen und die cytolytische Theorie der Immunität. *Zentralblatt für Bakteriologie* 32 (Orig.), 1902, pag. 48, 147.
- El. Metchnikoff, Les Poisons Cellulaires (Cytotoxines). *Revue Générale des Sciences* 12, 1901, pag. 7.
- L. Michaelis, Die Bedeutung der Präcipitine, Hämolsine und Cytotoxine für die Klinik. *Die Deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrh. (von Leyden und Klemperer)*, Berlin und Wien 1907, Band 11, pag. 347.
- G. Petit, Les Névrites Postsérothériques. Thèse de Nancy 1925, nr. 311.
- Mej. S. G. Ramsdell en I. Davidsohn, The Toxicity of the Human Serum for the Guinea Pig. *Journal of Experimental Medicine* 49, 1929, pag. 497.
- P. Rissling, Beiträge zur Biologie normaler Tiersera. *Centralblatt für Bakteriologie* 44 (Orig.), 1907, pagg. 363, 444, 541, 669.
- H. Sachs, Hämolytische Serumwirkung (Hämolsine) und Komplementbindung (Cytotoxische Sera). *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann* II, 2, 1929, pag. 911.
- A. Schütze und R. Scheller, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der im normalen Serum vorkommenden globuliciden Substanzen. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten* 36, 1901, pag. 270.
- Forrest Young, Peripheral Nerve Paralysis following the Use of Various Serums (Report of a Case and Review of the Literature). *The Journal of the American Medical Association* 98, 1932, pag. 1139.

HOOFDSTUK VI.

Encephalitis na en huidverschijnselen bij infectieziekten.

„Eine Welle akuter zerebraler Erkrankungen, die wir unter dem Namen „Enzephalitis“ zusammenfassen, flieszt über Europa. Die grosze Epidemie der Encephalitis lethargica, deren Entdeckung, Namensgebung und Beschreibung wir vor allem E c o n o m o verdanken, erscheint abgeklungen. Aber seither sind gröszere und kleinere Herde von gehäuften oder sporadisch auftretenden Fällen zerebraler Erkrankungen beobachtet worden, welche unter verschiedenen Namen, zum Teil als *Encephalomyelitis disseminata*, als *parainfectiöse*, als *postinfectiöse* Gehirnerkrankungen nach Masern, Varizellen, Mumps, vielleicht auch Variola zur Beobachtung gelangt sind”. (K n ö p f e l m a c h e r, Nov. 1929).

Van alle kanten (Eckstein; Reimold en Schädlich; van Bogaert, Borremansen Couvreur; Doerr; Gins) hoort men deze toename van de niet-etterige, al of niet post-infectieuze-encephalitiden in de laatste twintig jaren constateren; over het feit is iedereen het eens, hoezeer de ervoor gegeven verklaringen ook uiteenlopen.

Ons doel is, na te gaan, of deze aandoeningen bij voorkeur optreden na ziekten, waarbij van tenietgaan van huid, altans van huidverschijnselen, gesproken kan worden (men vergelijkte het in hoofdstuk IV over brandwonden gezegde); en voorts, te onderzoeken of er reden is, hen met de encephalitis post vaccinationem op één lijn te stellen.

Wat het eerste punt betreft: als infectieziekten met huidverschijnselen, c.q. huidafbraak, noem ik: *pokken*, *waterpokken*, *mazelen*, *roodvonk*, *rode hond*. Na al deze ziekten is inderdaad encephalitis voorgekomen. Dit zegt op zich zelf echter nog niets. De vraag is: komt de aandoening na deze ziekten *meer* voor, dan na ziekten, die *zonder* huidverschijnselen verlopen?

Hier moeten wij onmiddellijk melding maken van de herhaaldelijk waargenomen encephalitis na *kinkhoest* en na *bof*.

In de laatste jaren zijn verschillende samenvattende overzichten over dit onderwerp verschenen; in het oudste hiervan, van de hand van Boenheim (1925), wordt de volgorde van frequentie als volgt opgegeven (l.c. pag. 631): kinkhoest, roodvonk en mazelen, bof, waterpokken. Reimold en Schädlich laten zich in dezelfde richting uit; Eckstein noemt als meest voorkomende de encephalitis na mazelen, veel zeldzamer is volgens hem die na roodvonk, iets meer komt de aandoening voor na waterpokken. Na deze noemt hij bof en paratyphus. Hierbij dient te worden opgemerkt, dat men de *pokken* natuurlijk niet met de genoemde ziekten kan laten concurreren; dat voorts bij de waterpokken juist in de jaren na Boenheim's publicatie verscheidene gevallen zijn medegedeeld (Glanzmann; Winnicott en Gibbs); en dat over encephalitis bij *rode hond*, waarover Boenheim niet spreekt, in 1930 geschreven is door Débré, Turquety en Broca.

De encephalitis na *influenza* wordt gewoonlijk òf niet, òf slechts terloops genoemd. Dit is ook wel een biezonder hachelik onderwerp: is de diagnose „encephalitis” al allerm minst makkelijk te stellen en wordt dit woord vaak gebruikt, waar „aliquid in cerebro” eerliker zou zijn, nog veel groter zijn de diagnostische moeilijkheden bij de „influenza”. Het is dan ook begrijpelijk, dat vóór v o n E c o n o m o het ziektebeeld „encephalitis lethargica” schiep, vele gevallen van deze aandoening als „encephalitis na influenza” zijn beschreven. Een tweede moeilijkheid is, dat autoptiese gegevens hier uiterst schaars zijn. Twee histologies onderzochte gevallen worden vermeld in het laatste rapport van de Engelse encephalitis-commissie en zijn overgenomen in het Nederlandse rapport op pag. 58. Het beeld leek op dat van de encephalitis post vaccinationem; de veranderingen waren echter vooral gelocaliseerd in het rugge-merg en het verlengde merg, in één geval waren de hersen-hemisphaeren zelfs geheel vrij!

Neemt men hierbij nog in aanmerking, dat ook bij influenza exanthemen gezien zijn, dan zal men het mij wel niet euvel duiden, dat ik de encephalitis na influenza hier verder uitschakel.

Wat de *kinkhoest* betreft, is het de vraag, of de cerebrale verschijnselen, die in het verloop van deze aandoening veelvuldig optreden, wel toegeschreven moeten worden aan een encephalitis. Wanneer men zorgvuldig de gevallen met tetaniese en meningitische verschijnselen uitsluit, blijven er een aantal over met zuiver „cerebrale” verschijnselen, die vroeger verklaard werden door het aannemen van bloedingen in het hersenweefsel. Deze zijn echter bij de secties slechts zelden gevonden. Wel werden in de hersenen afwijkingen gezien; dit waren echter degeneratieve veranderingen van de schorscellen, die als necrobioses worden aangeduid, terwijl de overige karakteristieke verschijnselen van het hersenweefsel ontbraken (H u s l e r e n S p a t z). Waarschijnlijk hebben wij hier dus met een geheel andere aandoening te maken.

Moeiliker te beoordelen zijn de gevallen, beschreven als encephalitis na bof. Ook hier moet men beginnen met een groot aantal gevallen met uitsluitend meningitische verschijnselen uit te sluiten. Bij de dan overblijvende zijn symptomen waargenomen, die inderdaad de diagnose: encephalitis rechtvaardigen; ik noem pupilafwijkingen, oogspierverlammingen, nystagmus, mono- en hemiplegieën, sensibiliteitsstoornissen, ataxie, koorts tot 41°, delireren, aphasie, agraphie, hemiplegia alternans facialis, epileptiforme krampen, verschijnselen van de N.N. acusticus en trigeminus, duizeligheid, braken, hevige hoofdpijn, cerebellaire verschijnselen, reflex van Babinski en voetclonus. Ook multipale neuritis is beschreven.

Daar de prognose quoad vitam meestal goed is, beschikken wij haast niet over obductieverslagen. Ik vond slechts één vermelding van het resultaat van histologies hersenonderzoek (G e r t r u d B i e n); dit leverde lichte leptomeningitis en encephalitis op. De vraag is nu, of het histologische beeld van deze encephalitis enigszins overeenkwam met dat van de andere postinfectieuze. Helaas kon ik het originele verslag, daterende van 1914, niet ter inzage krijgen, en moest mij met een referaat tevreden stellen. Dit vermeldt alleen „als wichtigsten Befund inselförmigen, scharf abgesetzten Markscheiden-defekt in den Markstrahlen der Rinde”, dus „demyelinisatie”. Met de overige postinfectieuze encephaliden bestond hier dus wel een groot verschil!

De omstandigheid, dat histologische gegevens vrijwel ont-

breken, maakt de beoordeling van de encephalitis na bof zeer lastig. Wij kwamen bij de kinkhoest juist op grond van de histologie tot de conclusie, met een heel andere aandoening te maken te hebben dan de overige postinfectieuze encephaliden; iets dergelijks is voor de bof a priori, na het bovenstaande obductieresultaat, niet onmogelijk te achten. Zijn wij hierom gerechtigd, kinkhoest en bof terzijde te laten, dan houden wij over: mazelen, roodvonk, pokken, waterpokken, rode hond, dus inderdaad ziekten, waarbij huidverschijnselen op de voorgrond staan. Dat deze laatste bij het tot stand komen van de „postinfectieuze encephaliden” een rol spelen, moet derhalve mogelijk geacht worden; een positiever oordeel wordt m.i. onmogelijk gemaakt door het ontbreken van histologische gegevens bij varicellae en rubeola.

De vraag, of er reden zou zijn, deze encephaliden te vergelijken met de encephalitis post vaccinationem, wordt door D o e r r bevestigend beantwoord, op grond van de hierbij eveneens voorkomende „normierte Inkubationszeit”. Is hiervan inderdaad sprake?

Wat de waterpokken betreft, zag D o e r r op 18 gevallen 11 maal een incubatietijd van 9—14 dagen; dit is in overeenstemming met de waarnemingen van Glanzmann en Winnicott en Gibbs.

Bij de roodvonk schijnt een voorliefde te bestaan voor de derde en vierde week (evenals bij de verschijnselen van het „zweite Kranksein”, zie hoofdstuk I). Toch komen wij hier in moeilijkheden, die zich bij de mazelen nog duidelijker voordoen. Hier moeten wij toch wel aarzelen met het aannemen van een standvastige incubatietijd, als wij zien dat (evenals trouwens bij de roodvonkencephalitis) een indeling gemaakt is (Erika Schädlich; Reimold en Schädlich) in *intermorbilleuze* (dus in het stadium van het exantheem of in dat van de prodomen optredende) en *postmorbilleuze* vormen (de laatste manifesteren zich korter of langer na het verdwijnen van het exantheem). Weliswaar schijnen deze „vroeg” en „late” encephaliden clinies verschillen te tonen, voornamelijk hierin bestaande, dat de „vroeg” foudroyanter verlopen en vaker letaal eindigen, terwijl bij de „late” aan een meer geprotraheerd verloop, veelal met op de voorgrond treden van haarverschijnselen, zich nogaleens een restitutio ad integrum aansluit;

of dit de conclusie wettigt van van Bogaert, Borremans en Couvreur, dat de „vroeger” en „later” vormen totaal verschillende aandoeningen zijn met een geheel andere pathogenese, schijnt mij zeer onzeker. Merkwaardig is in dit verband een door van Bogaert c.s. beschreven geval, waarbij de cerebrale verschijnselen werden waargenomen vóór het exantheem verscheen.

De beide na rubeola beschreven gevallen begonnen twee dagen na het optreden van de huidruptie.

Van de aetiologie en de pathogenese van de postinfectieuze encephalitiden is hoegenaamd niets bekend. Doerr ziet in het vermeederde optreden ervan in de laatste 20 jaar niet meer dan de uitdrukking van de „Periodizität aller Seuchen”, waarvan de oorzaak onbekend is. Een verandering in eigenschappen van het centrale zenuwstelsel acht hij niet plausibel. In tegenstelling hiermee opperde Keller de mogelijkheid, dat de infectie een allergiese „Umstimmung” van het organisme teweeg zou brengen, die hij „Parallergie” genoemd heeft, daarmee bedoelende een algemene aspecifieke „Entzündungsbereitschaft”. Niet ongeestig merkt Doerr omtrent deze theorie op: „Wenn man den an sich schon inhaltsarmen Begriff „der Allergie auch noch des Kriteriums der Spezifität entkleidet, landet man bei der veränderten Reaktionsfähigkeit schlechtweg, einer Vorstellung, unter welche sich allerdings sehr viele „Erscheinungen subsumieren lassen”.

Veel vindt men verder over de aetiologie niet vermeld. Boenheim spreekt van een „spezifisch-toxische Genese”. Slechts één publicatie vond ik, die er uitvoerig over uitweidt, en wel die van de Belgen van Bogaert, Borremans en Couvreur over encephalomyelitis postmorbillosa, in de Presse Médicale van 27 Jan. 1932. Zij menen, dat er een zeker evenwicht bestaat tussen de huid en het zenuwstelsel; wordt een van deze beide aangetast, dan blijft de ander vrij (cf. lues). Een flink exantheem beschermt dus tegen encephalitis („réaction pexique” van huid of zenuwstelsel). Ingeval de nerveuze verschijnselen aan het exantheem voorafgaan, worden zij door het uitbreken van dit laatste in intensiteit verminderd (enigszins bevreemdend is in dit verband hun vermelding van een dergelijk geval, waarbij het exantheem verscheen op de dag van . . . de exitus!). Op het binnendringen van het

virus volgt een periode van lysinen-vorming; deze lysinen vernietigen het agens, wat leidt tot de productie van „apotoxinen”. Deze apotoxinen roepen het exantheem tevoorschijn, en lokken bovendien antitoxinen-vorming uit. Gedurende deze periode verkeert het organisme in een stadium van „anaphylaxie”; duurt deze toestand nu te lang, en vervult de huid bovendien zijn normale „fonction pexique” niet, dan ontstaan de cerebrale complicaties. „Ce ne sont pas là de pures hypothèses”, immers: in het bloed vindt men bij het uitbreken van het exantheem leucopenie, neutrophilie, eosinophilie, hyperglobulie, etc., evenals bij anaphylaxie! Ook de „barrière hémato-encéphalique” of „membrane réticulo-endothéliale” komen ter sprake, terwijl tevens de mogelijkheid wordt aangeduid van een verband met de op het eind van het vorige hoofdstuk besproken verlammingen na therapeutische seruminjecties; een en ander schijnt mij weinig verhelderend toe met betrekking tot de aetiologie van de hier besproken verschijnselen.

Voorzover het weinige, dat over dit moeilijke en nog zeer onvolledig bewerkte vraagstuk bekend is, recht geeft tot een samenvattende conclusie, zou ik die als volgt willen formuleren:

In het verloop van vele infectieziekten kunnen verschijnselen van encephalitis optreden; bij enige is deze ook histologies aangetoond. Of deze symptomen na een bepaalde, min of meer standvastige „incubatie-tijd” verschijnen, is onzeker; voor varicellae zijn de aanwijzingen in die richting het duidelijkst. De vraag, of deze aandoeningen met de encephalitis post vaccinationem op één lijn te stellen zijn, is op dit ogenblik niet te beantwoorden. Omtrent de aetiologie en pathogenese ervan is niets bekend. Zij schijnen bij voorkeur op te treden na infectieziekten met huidverschijnselen (mazelen, roodvonk, waterpokken, pokken, rode hond); ook na kinkhoest en bof zijn zij echter veelvuldig waargenomen. Mocht het juist blijken, dat de encephalitis na bof essentieel verschilt van de overige post-infectieuze encephalitiden, zoals dat reeds gebleken is voor die na kinkhoest, dan zou het mogelijk zijn, dat huidverschijnselen voor hun ontstaan een noodzakelijke voorwaarde zijn.

Het toeval wilde, dat terwijl ik dit proefschrift voltooide, een patiëntje met meningo-encephalitis na mazelen in het Wilhelmina-Ziekenhuis te Nijmegen werd opgenomen.

Hieronder vindt men de ziektegeschiedenis afgedrukt; voor de toestemming hiertoe ben ik Dr. F. J. Peljak en Dr. P. Ruijsch van Dugteren grote dank verschuldigd. Opvallend is het sterk wisselende, inconstante karakter van de verschijnselen, dat herinnert aan de beschrijvingen van encephalitis post vaccinationem.

H. H. S., ♀, 7 jaar (geboren 12-III-'25), opgenomen 15-IV-1932.

Anamnese van de vader.

Patiënt is 9 April nog naar school geweest, hoestte toen veel, was al enkele dagen verkouden. Daarvòòr was ze volkomen gezond. Is 9 April naar de huisdokter gegaan omdat broertje toch naar de dokter moest (was hangerig, sliep op school, hoestte). Patiënt hoefde niet bij de dokter terug te komen. 10 April 's morgens hadden beide kinderen over het hele lichaam rode vlekken, ook in 't gezicht, de jongen erger dan patiënt. 11 April was dit uitslag erger, volgens Dr. Ruijsch van Dugteren en Dr. Peljak waren het mazelen. Die dag zaten ze te vechten in bed en wilden lezen, waren springlevend. 12 April werd patiënt hangerig; het uitslag verdween die dag. Ze was slaperig. Dit bleef zo op 13 April; patiënt had tevens diarrhoe. 13 April praatte zij moeilijk; 14 April nog slechter, 15 April haast onverstaanbaar. Heden wat woelig, sloeg met de handen, leek wat delirant. Hoestte de laatste dagen weinig; van trekkingen is niets gemerkt. Heeft niet gebraakt, niet geklaagd over keelpijn, wel over hoofdpijn. Sliep onrustig, dommelde overdag. Geen eetlust. Broertje is sinds 15 April geheel genezen. Zij is nooit ziek geweest, behalve eenmaal bronchitis. Patiënt heeft een gezond broertje van $5\frac{1}{2}$ jaar; in het gezin zijn geen kinderen gestorven of dood geboren; één abortus. Ouders goed gezond, moeder heeft veel gehoest, alleen vòòr de geboorte van dit kind; is in behandeling voor oogettering bij de oogarts. Geen contact met tuberculoselidrs. Mazelencontact via schooljuffrouw. Gaf bij hoesten een enkele keer wat helder slijm op.

Status Praesens.

15—IV. Het kind lijkt zeer ziek, ligt stil, met gebogen knieën, buitenwaarts gedraaide bovenbenen en voeten tegen elkaar, lijkt wat hyperaestheties. Livide gelaatskleur, versnelde ademhaling, enigszins reutelend.

Met de ogen fixeert het goed, en volgt ook een reflexhamer behoorlijk. Er bestaat hypotonie van alle gewrichten.

Geen buikwand- en kniepeesreflexen; Babinski beiderzijds positief. Incontinentia urinae et alvi.

Er bestaat duidelijke nekstijfheid; het teken van Kernig is positief. De pupillen zijn even wijd, er is geen facialisparalyse.

Bij keelonderzoek duidelijke beweging van huijg en weke gehemelte.

Urine: albumen spoor, glycosse en aceton negatief, sediment: uraten, enkele leucocyten.

Lumbaalpunctie: 7 cc. bijna helder vocht, druk 20 cM. water, Pandy en Nonne positief, glycossegehalte 0.80 ‰, aantal cellen 240 per mm³., waarvan 97 ‰ lymphocyten en 3 ‰ segmentkernigen; in het sediment één Grampositieve intracellulaire diplococcus.

2 uur: 20 cc. vers bloed van de moeder en 10 cc. poliomyelitis-reconvalescentenserum intramusculair.

7 u. 30: 2 cc. salicylas natricus 10 %, glyucose 10 % $\bar{a}\bar{a}$ intraveneus.

16—IV. Duidelijke facialisparesse links. De tong is beslagen, wordt naar rechts uitgestoken.

Pols 108, ademhaling 36 per minuut, plotselinge, stotende uitademing. Temperatuur 38°.1.

17—IV. Gedurende de slaap na elke vijf ademhalingen een pauze van 5 seconden. Pols regelmatig, ademhaling minder schokkend in het expirium dan gisterenavond. Er bestaat zuiver diaphragmale inspiratie. De tong wordt vandaag naar links uitgestoken, de hui g beweegt bij intonatie. Facialisparesse links minder duidelijk dan gisteren. Tong minder beslagen. In pulmonibus grove rhonchi, geen infiltraat. Harttonen normaal; pupillen even wijd, goed reagerend op licht. Er bestaat een aanduiding van strabismus divergens (volgens vader physiologies). Het kind is compos mentis, wel somnolent. Nog erg nekstijf. 2 cc. salicyl. natr. etc. intraveneus.

18—IV. Het kind let veel meer op de omgeving.

19—IV. Kniepeesreflexen af en toe even positief. Babinski beiderzijds positief. 1,5 cc. salicyl. natr. etc. intraveneus.

20—IV. Facialisparesse nog duidelijk; algemene toestand veel beter.

21—IV. Lumbaalpunctie: helder vocht, druk 23 cM. water, Nonne negatief, Pandy zeer zwak positief, glyucosegehalte 0,63 $\frac{0}{100}$, aantal cellen 5 per mM.³, Wassermann negatief, Sachs-Georgi negatief.

Kniepeesreflex rechts duidelijk positief, links zeer zwak positief; Achillespeesreflexen negatief, Babinski rechts negatief, links positief. Buikwandreflexen negatief; hyperaesthesie verdwenen.

Het kind praat spontaan, merkt op welke zuster haar verpleegt.

Facialisparesse links nog even zichtbaar.

22—IV. Ook links is nu de kniepeesreflex goed op te wekken, rechts is hij levendig. Achillespeesreflex nu rechts positief, links nog negatief. Links aanduiding van Babinski, rechts niet. Rechts daarentegen voetclonus. Buikwandreflex rechts af en toe even positief. Er bestaat nog lichte nekstijfheid. De tong wordt iets naar links uitgestoken. Facialisparesse nauweliks meer zichtbaar. Nog incontinent, d.w.z. zij geeft aan als zij urine of ontlasting moet lozen, maar laat 't dan meteen in bed lopen. Psychies uitstekend.

23—IV. De tong wordt recht uitgestoken, facialisinnervatie nagenoeg symmetries. Kniepeesreflexen beiderzijds positief, Achillespeesreflexen rechts positief, links negatief. Babinski rechts negatief, links positief (?) Duidelijke voetclonus rechts. De buikwandreflexen zijn nu eens niet, dan weer net even op te wekken. In het algemeen zijn de verschijnselen sterk wisselend.

24—IV. 2,5 cc. salicyl. natr. etc. intraveneus.

25—IV. Sterke voetclonus en zwakke Babinski rechts, duidelijke Babinski en negative Achillespeesreflex links. Kniepeesreflexen $\pm$ even hoog. Kernig duidelijk positief, geen nekstijfheid. Buikwandreflexen rechts boven en onder positief, links negatief.

27—IV. Rechts geen kniepeesreflex op te wekken, links wel. Rechts positive Achillespeesreflex, links negative. Geen voetclonus meer. Babinski rechts negatief, links zwak positief. Rechts boven en onder soms levendige buikwandreflexen, links negatief. Tong iets naar links uitgestoken. Facialisinnervatie nagenoeg symmetries.

28—IV. Tong iets naar links uitgestoken. Facialisinnervatie nagenoeg symmetries. Geen cloni; kniepeesreflex beiderzijds positief, links sterker dan rechts; Achillespeesreflex rechts positief, links negatief. Buikwandreflex rechts boven eenmaal positief, verder steeds negatief. Kernig nog positief; geen nekstijfheid.

3 cc. salicylas natricus intraveneus; 5 minuten opgeweest.

29—IV. Geen cloni. Tong iets naar links uitgestoken; zij kan het echter ook zeer goed naar rechts. Facialis als boven. Kniepeesreflex links positief, rechts negatief; Achillespeesreflex beiderzijds negatief. Buikwandreflexen rechts soms positief, links steeds negatief; Babinski rechts zwak positief, links duidelijk positief. Kernig flink positief. Algemene toestand uitstekend; urine en ontlasting worden beter opgehouden, mits zij snel geholpen wordt. Pat. loopt spasties-atacties.

30—IV. Kniepeesreflex links duidelijk positief, rechts zwak positief; Achillespeesreflex beiderzijds dubieus. Geen cloni; Babinski rechts zwak positief, links duidelijk positief. Tong ongeveer recht uitgestoken. Buikwandreflexen links en rechts boven positief, onder beiderzijds negatief.

2—V. Kniepeesreflexen beiderzijds positief, laag; Achillespeesreflex rechts positief, links negatief. Geen cloni. Babinski rechts negatief, links dubieus. Buikwandreflex rechts onder positief, verder overal negatief. Ataxie-proeven negatief. Hoest wat. In pulmonibus geen afwijkingen. $\pm$ 1 cc. salicylas natricus intraveneus. Oppervlakkige sensibiliteit ongestoord.

3—V. Leucocyten (nuchter): 6500 per m.M³; hiervan segmentkernigen $59\frac{1}{2}\%$, staafkernigen $3\frac{1}{2}\%$, jongstaafkernigen —, eosinophilen $1\frac{1}{2}\%$, basophilen —, monocytën $8\frac{1}{2}\%$, lymphocyten $26\frac{1}{2}\%$, plasmacellen $\frac{1}{2}\%$. Zeer enkele leucocyten toxies gekorrelt. Rode bloedbeeld: enige aniso- en poikilocytose.

Pirquet: negatief. Kniepeesreflexen beiderzijds duidelijk positief, Achillespeesreflexen beiderzijds negatief, Babinski beiderzijds negatief. Geen cloni. Buikwandreflex links boven eenmaal positief, verder overal negatief. Kernig beiderzijds sterk positief. 2 cc. salicyl. natr. etc. intraveneus.

4—V. Kniepeesreflexen beiderzijds positief. Achillespeesreflex beiderzijds negatief, Babinski beiderzijds negatief. Geen cloni. Buikwandreflex rechts boven en onder eenmaal positief, verder negatief. Pupillen reageren levendig op licht. Linker niet geheel rond?

6—V. Kniepeesreflexen zwak positief, Achillespeesreflexen negatief, Babinski negatief. Buikwandreflexen negatief. Geen cloni. Tong wordt nog iets naar links uitgestoken. Facialisinnervatie symmetries. Blijft elke dag iets langer op; heden 10 en 15 minuten.

7—V. Kniepeesreflexen positief, Achillespeesreflexen negatief, Babinski negatief, geen cloni. Buikwandreflexen rechts boven en onder en links boven eenmaal zwak positief, verder steeds negatief. Kernig beiderzijds nog duidelijk positief. 2 cc. salicyl. natr. etc. intraveneus.

9—V. Kniepeesreflexen positief, Achillespeesreflexen negatief, Babinski rechts zwak positief, links negatief. Buikwandreflexen positief, rechts hoger dan links. Tong wordt nog naar links uitgestoken.

10—V. Kniepeesreflexen zwak positief, Achillespeesreflexen positief; op één slag volgen ongeveer 3 spiercontracties. Geen cloni. Babinski negatief. Buikwandreflexen rechts boven en onder flink positief, links boven positief, links onder negatief. Van incontinentie is geen sprake meer. 2,5 cc. salicylas natricus intraveneus.

11—V. Kernig zwak positief. Kniepeesreflexen zwak positief, Achillespeesreflexen positief. Babinski links negatief, rechts dubieus. Buikwandreflexen rechts boven negatief, rechts onder positief, links boven zwak positief, links onder positief. Gang nog iets spasties, maar zeer aanmerkelijk verbeterd. Tong wordt nagenoeg recht uitgestoken.

12—V. Kernig zwak positief. Kniepeesreflexen zwak positief, Achillespeesreflex rechts positief, links dubieus, Babinski negatief. Buikwandreflexen rechts boven en onder flink positief, links boven eveneens, links onder negatief. Tong wordt vrijwel recht uitgestoken. Is tweemaal een half uur opgeweest.

13—V. Daar pat. volkomen gezond is en geen andere verschijnselen meer heeft als een licht spastiese gang en de genoemde afwijkingen in de reflexen, wordt zij uit het ziekenhuis ontslagen. Restitutio ad integrum is spoedig te verwachten.

Litteratuur Hoofdstuk VI.

- Ch. J. Aldrich, The Nervous Complications and Sequelae of Smallpox, American Journal of Medical Sciences 127, 1904, pag. 198.
- E. Bemelmans, Zur Lösung des Encephalitis-Problems (Vergleichende Studie über das „Wesen“ der Encephalitiden beim Menschen und beim Tiere). Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere van Lubarsch-Ostertag-Frei, 25, 1931, pag. 906.
- Gertrud Bien, Encephalitis und Mumps, Vortrag in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Wien, Sept. 1913 (ref. Zeitschrift für Kinderheilkunde 7, 1914, pag. 91).
- C. Boenheim, Ueber nervöse Komplikationen bei spezifisch kindlichen Infektionskrankheiten, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde 28, 1925, pag. 598.
- L. van Bogaert, Borremans en Couvreur, Réflexions sur trois cas d'encéphalomyélite post-morbilleuse, Presse Médicale, 27 janvier, 1932, nr. 8, pag. 141.
- R. Debré, R. Turquety en R. Broca, L'encéphalite de la Rubéole, Presse Médicale, 12 mars, 1930, nr. 21, pag. 348.
- R. Doerr, Die nichteitrigen Encephalitiden im Kindesalter, Monatschrift für Kinderheilkunde, 44, 1929, pag. 149.
- A. Eckstein, Encephalitis im Kindesalter, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 36, 1929, pag. 494.
- H. A. Gins, Ueber die Beziehungen der Encephalitis epidemica zu den postinfektiösen Encephalitiden. Veröffentlichungen aus dem Gebiete der Medizinalverwaltung 34, Heft 5, pag. 587, Berlin 1931, Verlagsbuchhandlung von R. Schoetz.
- E. Glanzmann, Die nervösen Komplikationen der Varizellen, Variola und Vakzine. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 57, 1927, pag. 145.
- Husler en Spatz, Die Keuchhusteneklampsie; Zeitschrift für Kinderheilkunde, 38, Heft 5, 1924, pag. 428, (geciteerd naar Eckstein en Boenheim).
- Keller, Nervenarzt 1928, pag. 729. Geciteerd naar Doerr en Berger.
- W. Knöpfelmacher, Encephalitis postvaccinatoria. Wiener Klinische Wochenschrift 43, 1930, pag. 97.
- J. H. Musser en G. H. Hauser, Encephalitis as a Complication of

- Measles. Journal of the American Medical Association 90, 1928, pag. 1267.
- W. Reimold en Erika Schädlich, Ueber Enzephalitis im Verlaufe kindlicher Infektionskrankheiten, Jahrbuch für Kinderheilkunde 123, 1929, pag. 229.
- Erika Schädlich, Encephalitis im Verlaufe von Morbillen, Inaugural-Dissertation, Breslau 1928.
- H. Schottmüller, Parotitis Epidemica, Nothnagel's Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie III, 1904, 4. Teil, 2. Abteilung, pag. 62 en volgende.
- A. G. Troup en E. W. Hurst, Disseminated Encephalomyelitis following Smallpox (with Report of a fatal Case). Lancet 218, 1930, pag. 566.
- S. M. Turnbull, Encephalomyelitis in virus diseases and exanthemata. British Medical Journal 1928, pag. 331.
- Winnicott en Gibbs, Varicella Encephalitis and Vaccinia Encephalitis; British Journal of Children Diseases, 23, 1926, pag. 107, (geciteerd naar Glanzmann).
- F. Wohlwill, Ueber Masernencephalomyelitis. Klinische Wochenschrift 6, 1927, pag. 1117.
- F. Wohlwill en E. Straus, Nichteitrige Entzündungen des Centralnervensystems. Spezielle Pathologie und Therapie van Kraus en Brugsch 10, II, 1924, pag. 455.
-

SAMENVATTING.

Overzien wij onze resultaten, dan blijkt, dat deze gering zijn.

In het eerste deel van dit proefschrift wordt verslag uitgebracht over proeven, genomen om de theorie, dat de encephalitis post vaccinationem een verschijnsel van *allergie tegenover kalverhuid* zou zijn, aan het experiment te toetsen. Hiertoe werden caviae, die tegenover kalverserum of koepokstof allergies waren gemaakt, hiermee opnieuw ingespoten en vervolgens hun hersenen histologies onderzocht. Inderdaad werden bij dit onderzoek hersenafwijkingen gevonden, die echter gradueel sterk ten achter bleven bij die, welke in de hersenen van aan encephalitis post vaccinationem overleden patiënten zijn gevonden. Wat echter aan deze afwijkingen alle bewijskracht ontnam, was het feit, dat soortgelijke ook gevonden werden bij contrôledieren, die niet allergies waren, en zelfs na uitsluitende narcose. Het moet daarom waarschijnlijk worden geacht, dat andere omstandigheden op de resultaten van onze proeven storend hebben ingewerkt; als zodanig zijn genoemd de „spontane” encephalitis bij proefdieren, en de mogelijkheid van een toxiese werking van serum.

Onze poging, om de „allergiese theorie” experimenteel te toetsen, moet dus als mislukt worden beschouwd; de theorie wordt hierdoor noch versterkt, noch verzwakt.

Als voorbeeld van een „allergiese” complicatie bij een infectieziekte is besproken de *nephritis bij roodvonk*. Inderdaad bleken er redenen te bestaan om die aandoening op deze wijze te beschouwen.

Bij het onderzoek ter beantwoording van de vraag, of het bloedserum van individuen, die op revaccinatie heftig reageren, een stof bevat, die de werkzaamheid van vaccine verhoogt, kwamen wij tot de slotsom, dat een dergelijke stof inderdaad in het serum van gerevaccineerden dikwels aan te tonen was;

van een parallel met de graad van de huidreactie bleek echter niets. Hierbij kwam de intracutane inspuiting bij konijnen ter sprake als methode tot het aantonen van het vaccinevirus, in vergelijking met de hoornvliesproef.

Het tweede deel is gewijd aan de vraag, of de encephalitis post vaccinationem te beschouwen zou zijn als een verschijnsel van *intoxicatie door afbraakproducten van de zieke huid van het entstof leverende kalf*. Wij bespraken eerst de verschijnselen bij brandwonden als een voorbeeld van zulk een huid-intoxicatie, en kwamen op grond van de litteratuur tot de conclusie, dat hierbij een toxiese stof in het bloed circuleert, gebonden aan de chromocyten, en dat er encephalitis bij kan optreden. Vervolgens trachtten wij een dergelijke stof in het bloed van lijders aan encephalitis post vaccinationem aan te tonen door inspuiting hiervan bij caviae, in de hoop, zodoende encephalitis te kunnen verwekken. Inderdaad werden hersenafwijkingen gevonden; ook hiervoor geldt echter, dat zij aanmerkelijk geringer waren dan die bij de encephalitis post vaccinationem, en voorts, dat zij ook optraden bij een dier, waaraan bloed van een patiënt met encephalitis lethargica was toegediend. Zelfs werden na inspuiting van bloed van een patiëntje, lijdende aan asthma bronchiale, eenmaal hersenafwijkingen gevonden.

Deze resultaten komen dus overeen met die, waartoe de in Deel I besproken proeven met allergies gemaakte caviae leidden; ook de poging, om de hypothese van huid-intoxicatie experimenteel te onderzoeken, is mislukt. Onze resultaten zijn dus voor deze hypothese geen steun; evenmin pleiten zij ertegen.

Ook hier moesten wij ons afvragen: waren de gevonden hersenafwijkingen te wijten aan een „spontane” encephalitis bij de caviae, of had wellicht het ingespoten bloed een toxiese werking? Naar aanleiding van deze vragen werd opgemerkt, dat een „spontane” encephalitis bij caviae inderdaad beschreven is; de cavia blijkt voor proeven als de onze dus niet zeer geschikt te zijn. Het litteratuuronderzoek naar toxiese werking van vreemd serum leidde tot het merkwaardige resultaat, dat neurologiese afwijkingen na therapeutiese seruminjecties bij de mens in de laatste jaren herhaaldelijk zijn waargenomen; gewoonlijk waren dit periphere verlammingen, enkele malen cerebrale aandoeningen, die soms letaal verliepen. De ter ver-

klaring hiervan opgestelde theorieën van „perineuraal oedeem” en toxiciteit van serum bleken niet zeer bevredigend te zijn; of hier wellicht aan allergie gedacht moet worden, is een vraag, die ik op het ogenblik niet gaarne zou beantwoorden.

Tenslotte is nagegaan, of de in de laatste tijd veelvuldig beschreven „post-infectieuze” encephalitiden uitsluitend of bij voorkeur optreden na infectieziekten met huidverschijnselen; zulk een voorkeur bleek inderdaad te bestaan. De vraag, of er reden is tot vergelijking van deze aandoeningen met de encephalitis post vaccinationem, bleek m.i. op dit ogenblik niet te beantwoorden.

STELLINGEN.

I.

Klierkoorts (infectieuze mononucleose, lymphämisches Drüsenfieber) is een zelfstandige ziekte.

II.

Terecht merkt C a m m i d g e op, dat een linksdraaiende, reducerende stof in urine kan voorkomen, die een positieve reactie van S e l i w a n o f f geeft en toch niet identiek is met laevulose; ten onrechte qualificeert hij deze stof als isoglycuronzuur.

(Cammidge en Howard, New Views on Diabetes Mellitus, Oxford Medical Publications, London 1923, pagg. 2 en 158).

III.

Gebrek aan zuurstof kan op zich zelf geen prikkel zijn tot ademhaling.

IV.

Een positieve reactie van W a s s e r m a n n in het bloedserum eist niet in alle gevallen een antiluetiese therapie, ook al is het aannemelijk, dat lues de oorzaak is.

V.

Het histologische beeld van de „encephalitis” na kinkhoest verschilt essentieel van dat van de andere „post-infectieuze” encephaliden en van de encephalitis post vaccinationem.

VI.

In sommige gevallen dient bij tonsillo - en adenotomie om psychiese redenen narcose te worden toegepast.

VII.

Persuasie is de ideale psychotherapie.

VIII.

Het gebruik van het begrip „procent” bij totalen onder honderd is misleidend en dient vermeden te worden.

IX.

Het is in het algemeen onjuist, aan als ongeneeslik beschouwde patiënten op een rechtstreekse vraag omtrent hun toekomstig lot een antwoord te geven, dat met eigen overtuiging in strijd is.

X.

De stelling, dat de leiding van de baring aan de natuur moet worden overgelaten, kan door medici niet worden gebruikt als argument vóór of tegen een bepaalde verloskundige handelwijze.

XI.

De enige doeltreffende en waardige wijze van bestrijding van de kwakzalverij is verbetering van de praestaties der artsen.
